

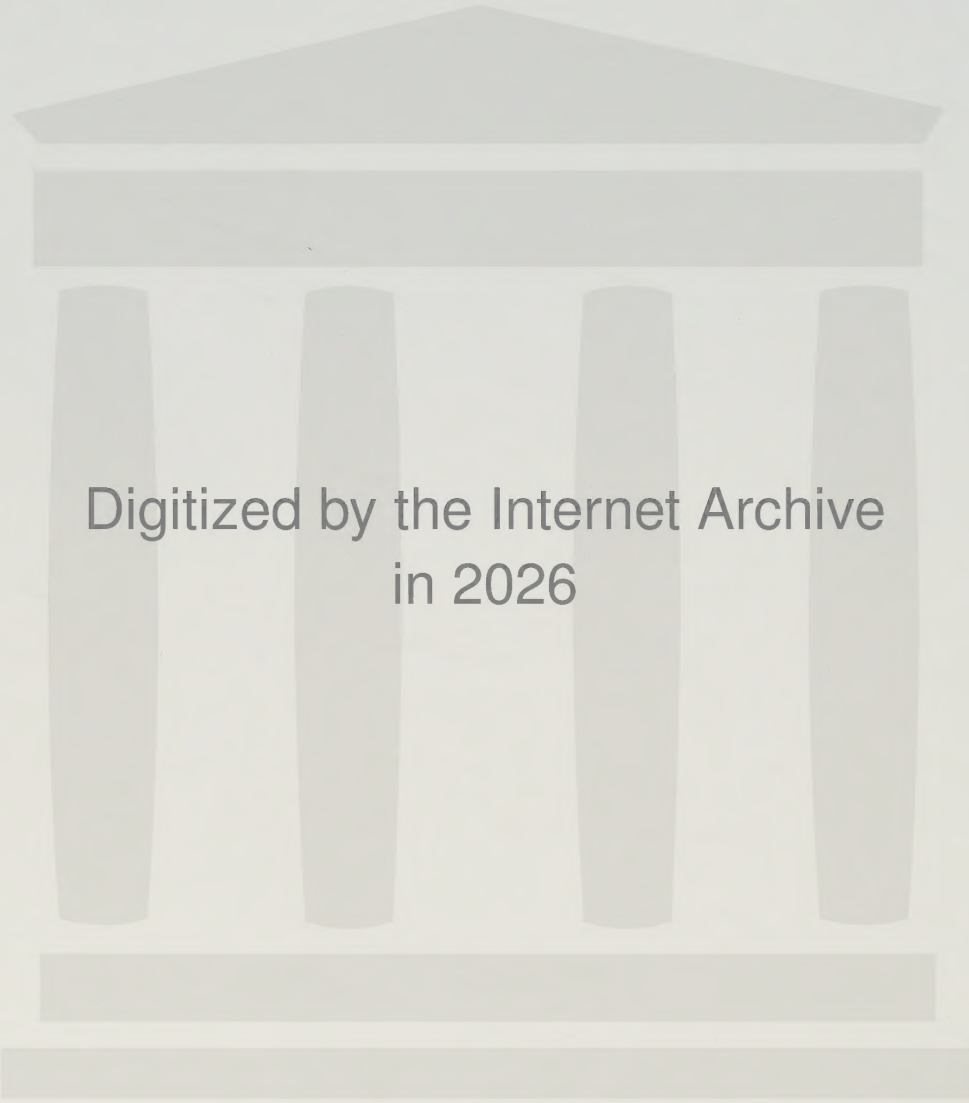
Frankfurt a.M. 1982.

ACHSENSKELETTMISSBILDUNGEN INDUZIERT DURCH
5-FLUOR-2'-DESOXYCYTIDIN (FCdR) UND RÖNTGEN-
STRAHLEN BEI DEN MÄUSEINZUCHTSTÄMMEN C57Bl/6JHanFfm,
C57Bl/10JFfm UND BEIM GOLDHAMSTERSTAMM GHFfm

Eine vergleichende Untersuchung unter Berücksichtigung
von Gestationsalter und Dosis-Wirkungsbeziehungen

HARTMUT BOSSE

1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550809_0022

Aus dem Institut für Humangenetik der
J.W. Goethe-Universität Frankfurt

ACHSENSKELETTMISSBILDUNGEN INDUZIERT DURCH
5-FLUOR-2'-DESOXYCYTIDIN (FCdR) UND RÖNTGEN-
STRAHLEN BEI DEN MÄUSEINZUCHTSTÄMMEN C57Bl/6JHanFfm,
C57Bl/10JFfm UND BEIM GOLDHAMSTERSTAMM GHFfm

Eine vergleichende Untersuchung unter Berücksichtigung
von Gestationsalter und Dosis-Wirkungsbeziehungen



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

HARTMUT BOSSE

aus Alversdorf

Frankfurt am Main 1982

Dekan: Professor Dr. med. H.J. Müller
Referent: Professor Dr. rer. nat. J. Kleinebrecht
Korreferent: Professor Dr. med. R.A. Schneider
Mündliche Prüfung: 04. Mai 1982



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	3 - 4
MATERIAL UND METHODIK	5 - 8
NOMENKLATUR	9 - 14
ERGEBNISSE	
1. Kontrollreihen	
1.1 Übersicht	15 - 17
1.2 Einzelergebnisse	17
2. Sensible Phasen von Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10 mg/kg KG FCdR i. p. beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/6JHan Ffm an den Tagen IV - XIV der Gravidität	
2.1 Übersicht	18 - 23
2.2 Einzelergebnisse	23 - 31
3. Sensible Phasen von Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10 mg/kg KG FCdR i. p. beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/10JFfm an den Tagen IV - XIV der Gravidität	
3.1 Übersicht	32 - 35
3.2 Einzelergebnisse	35 - 40
4. Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach Applikation von FCdR beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/6JHanFfm am Tag VIII der Gravidität (0,156 - 10 mg/kg KG FCdR i. p.)	
4.1 Übersicht	41 - 44
4.2 Einzelergebnisse	44 - 48
5. Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach Applikation von FCdR beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/10JFfm am Tag IX der Gravidität (0,312 - 40 mg/kg KG FCdR i. p.)	
5.1 Übersicht	49 - 54
5.2 Einzelergebnisse	55 - 59
6. Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach Applikation von FCdR beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/10JFfm am Tag XI der Gravidität (0,625 - 20 mg/kg KG FCdR i. p.)	
6.1 Übersicht	60 - 63
6.2 Einzelergebnisse	64

7.	Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelett- mißbildungen nach Applikation von FCdR beim Goldhamsterstamm GHFfm am Tag IX der Gravi- dität (0,156 - 2,5 mg/kg KG FCdR i. p.)	
7.1	Übersicht	65 - 70
7.2	Einzelergebnisse	70 - 75
8.	Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelett- mißbildungen nach Applikation von Röntgen- strahlen beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/6JHan Ffm am Tag VIII der Gravidität (7 - 130 r)	
8.1	Übersicht	76 - 80
8.2	Einzelergebnisse	80
DISKUSSION		81 - 103
ZUSAMMENFASSUNG		104 - 107
GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN		
TABELLEN		
LITERATURVERZEICHNIS		

EINLEITUNG

Der Pyrimidin-Antimetabolit 5-Fluor-2'desoxycytidin (FCdR) ist wegen seiner hohen teratogenen Aktivität bei geringer toxischer Wirkung auf das Muttertier besonders geeignet für Experimente, die der Feststellung von Gesetzmäßigkeiten dienen, die bei der Auslösung von Entwicklungsentgleisungen gelten (Degenhardt u. Fränz, 1968 a).

FCdR wird in 'in vitro' Systemen durch Deaminierung in FUDR umgewandelt (Eidinoff et al., 1959); FUDR wird phosphoryliert zum Monophosphat (FUDMP), das seinerseits die Thymidilat-Synthetase hemmt (Cohen et al., 1958, Harbers et al., 1959, Cheong et al., 1960). Dadurch wird die DNS-Synthese blockiert. Über die Auswirkungen von Röntgenbestrahlung in der Gravidität liegen seit den ersten Arbeiten von Hippel und Pagenstecher (1907) zahlreiche Publikationen vor (Übersicht u. a. bei Fave, 1964). Hinsichtlich des schädigenden Einflusses von Röntgenstrahlen auf den Zellkern, insbesondere auf die DNS-Synthese, sei an dieser Stelle nur auf die Arbeiten von Russel (1954), Rugh (1963) und Sternberg (1973) verwiesen.

Die Prinzipien der teratogenen Wirkung von FCdR und Röntgenstrahlen auf Embryonen der Mäuse- und Goldhamsterstämme, die dieser Auswertung zugrunde liegen, wurden von Degenhardt und Mitarbeitern erarbeitet (1968 a, b, 1969, 1971). Dabei wurde über sensible Phasen, Einfluß des Genotyps, Agensspezifität und Dosis-Wirkungsbeziehungen berichtet. Zusätzlich liegen zwei Dissertationen mit ausführlichen Beschreibungen induzierter Kopf- und Gliedmaßenfehlbildungen bei Mäusen vor (Emmerich, 1971; Schneider, 1972).

In Ergänzung zu den beiden letztgenannten Dissertationen und aufbauend auf den von Degenhardt und Mitarbeitern erhobenen prinzipiellen Befunden soll die vorliegende Arbeit nicht nur eine vergleichende detaillierte Beschreibung der unter verschiedenen Versuchsbedingungen aufgetretenen Fehlbildungen des Achsenskeletts sein, sondern zugleich der Versuch, diese Ergebnisse in bereits bekannte Gesetzmäßigkeiten der Entwicklung einzuordnen.

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

- a) Welche Mißbildungstypen kommen in den verschiedenen Achsenskelettbereichen vor und wie häufig sind sie?
Stimmen die sensiblen Phasen und die Sensibilitätsmaxima bestimmter Mißbildungstypen beim Vergleich zwischen den drei Achsenskelettbereichen und innerhalb der einzelnen Bereiche überein?
Lassen sich für bestimmte Mißbildungstypen mehrere sensible Phasen in aufeinanderfolgenden Entwicklungsstadien erkennen?
Wie ist die segmentale Verteilung und Frequenz bestimmter Mißbildungstypen?
Lassen sich Schwellenwerte für die Entstehung bestimmter Mißbildungstypen ermitteln?
- b) Welche Unterschiede ergeben sich
1. beim Vergleich von zwei genetisch nahestehenden Mäuseinzuchtstämmen?
 2. bei steigender Dosierung des teratogenen Agens zu differierenden Zeitpunkten der Anwendung?
 3. beim Vergleich von zwei verschiedenen Spezies (Maus - Hamster) bei steigender Dosierung des teratogenen Agens?
 4. bei Applikation eines anderen teratogenen Agens (Röntgenstrahlen) in steigender Dosierung?

MATERIAL UND METHODIK

Die experimentellen Untersuchungen wurden von Degenhardt und Mitarbeitern am Hamsterstamm GHFfm und an den Mäuseinzüchtstämmen C57Bl/6JHanFfm, C57Bl/10JFfm und C57Bl/10-+ldJFfm durchgeführt. Im letztgenannten Stamm tritt bei wahlloser Paarung die Mutante ld (limb deformity) im homozygoten Zustand mit einer Häufigkeit von 8 % in Erscheinung.

Einzelheiten der Tierhaltung können den Publikationen von Degenhardt und Mitarbeitern (1968 a, 1971) entnommen werden.

Versuchsbedingungen

Nach einer Kontrollgravidität wurden die Muttertiere etwa im Alter von 6 Monaten einzeln mit einem Männchen zur zweiten Gravidität gepaart. Die Paarungszeit wurde auf 3 Stunden begrenzt (8.00 bis 11.00 Uhr). Wurden bei Weibchen der Stämme C57Bl/6, C57Bl/10 und C57Bl/10-+ld ein Vaginalpfropf und bei Weibchen des Stammes GHFfm Spermatozoen im Vaginalsekret als Nachweis stattgefundener Paarung festgestellt, verteilte man sie gleichmäßig auf Kontroll- und parallel laufende Versuchsreihen, um die Versuchsergebnisse nicht durch Selektionierung zu beeinflussen. Das Ende der Paarungszeit um 11.00 Uhr wurde als Schwangerschaftsbeginn (Stunde 0 der Gravidität) betrachtet. Der tatsächliche Zeitpunkt der Befruchtung wurde hierbei außer acht gelassen.

Als teratogene Agentien wurden in verschiedenen Versuchsreihen der Pyrimidin-Antimetabolit 5-Fluor-2'desoxycytidin (FCdR) und Röntgenstrahlen verwendet.

So erhielten Versuchstiere der Stämme C57Bl/6 und C57Bl/10 eine einmalige intraperitoneale Injektion von 10 mg/kg KG FCdR gelöst in 10 ml/kg KG phys. NaCl zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität zwischen Tag IV (= 96 Std.) und Tag XIV (= 336 Std.), pro Stamm insgesamt 15 Versuchsreihen. In weiteren Versuchsreihen an verschiedenen Tagen erhielten gravide Tiere intraperitoneale Injektionen von FCdR gelöst in 10 ml/kg KG phys. NaCl in steigender Dosierung: Stamm C57Bl/6 am Tag VIII (= 192 Std.) 6 Versuchsreihen mit Dosisstufen

zwischen 0,156 - 10 mg/kg KG, Stamm C57Bl/10-+ld am Tag IX (= 216 Std.) 8 Versuchsreihen mit Dosisstufen zwischen 0,312 - 40 mg/kg KG, Stamm C57Bl/10 am Tag XI (= 264 Std.) 6 Versuchsreihen mit Dosisstufen zwischen 0,625 - 20 mg/kg KG und Stamm GHFfm am Tag IX 5 Versuchsreihen mit Dosisstufen zwischen 0,156 - 2,5 mg/kg KG.

Mit dem Stamm C57Bl/6 am Tag VIII durchgeführte Versuchsreihen mit Röntgenstrahlen erfolgten unter nachfolgend aufgeführten Bedingungen: Röntgenapparatur Fa. C. F. Müller; Röhrenspannung 250 kV, Stromstärke 10 mA, Filterung 0,5 mm Cu und 1,0 mm Al; Fokus-Objekt (Maus, dorsale Oberfläche) - Abstand 0,56 cm; Dosisleistung 65 r/min. Es wurden 5 Versuchsreihen aufgestellt mit Dosisstufen zwischen 7 - 130 r, einmalig verabfolgt. Die parallel zu den Versuchsreihen mit FCdR durchgeführten Kontrollreihen gliedern sich in solche mit unbeeinflusster Gravidität (KoS = negative Kontrolle) und Reihen mit einmaliger intraperitonealer Injektion von 10 ml/kg KG phys. NaCl zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität (KoS phys. = positive Kontrolle). Da sich die Versuche mit dem Stamm C57Bl/6 über mehrere Jahre erstreckten, wurden die parallel durchgeführten negativen Kontrollreihen geteilt (KoS I und KoS II), um etwaige Abweichungen von der genetischen Uniformität (genetische Drift) zu erfassen. Das für diese Arbeit interessierende Spektrum spontan aufgetretener Fehlbildungen des Achsenskeletts war aber in den unbeeinflussten Kontrollreihen gleich (1968 a). Daher werden die Versuchsreihen mit dem Stamm C57Bl/6 zwischen Tag IV und Tag XIV mit den zusammengefaßten KoS I + II-Reihen verglichen, die Versuchsreihen mit dem Stamm C57Bl/10 mit der entsprechenden KoS-Reihe, die Versuchsreihen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen an verschiedenen Tagen der Gravidität mit den entsprechenden KoS phys.-Reihen. Die Röntgenversuchsreihen mit C57Bl/6 am Tag VIII werden mit einer zusätzlich durchgeführten Kontrollreihe (KoS III) verglichen.

Die Schwangerschaften der Kontroll- und Versuchstiere wurden unmittelbar vor der Geburt durch sectio caesarea beendet (beim Stamm C57Bl/6 am Tag XIX, beim Stamm C57Bl/10 am Tag XVIII und beim Stamm GHFfm am Tag XV). Einzelheiten der

weiteren Aufarbeitung des so gewonnenen Tiermaterials können den Publikationen von Degenhardt und Mitarbeitern (1968 a, 1971) entnommen werden. Für jeden Fetus wurden Dokumentationsbogen angelegt, in die zu den Befunden der äußeren Inspektion und der Obduktion die Ergebnisse der Skelettanalyse eingetragen wurden. Die auf diese Weise von Degenhardt und Mitarbeitern analysierten Feten sind die Grundlage dieser Arbeit.

Auswertung

Zur Vereinfachung bei Vergleichen mit Spezies, die nicht mehr als 30 Wirbelsäulensegmente aufweisen, beschränkte ich mich bei der Auswertung der Dokumentationsbogen nur auf die ersten 30 Segmente. Theiler (1967) berücksichtigte bei der Darstellung der regionären Verteilung von Wirbelsäulenanomalien bei Mäusen ebenfalls 30 Segmente.

Die Analyse erstreckte sich bei Wirbelkörpern jeweils auf linke und rechte Hälften, bei Wirbelbogen seitengetreunt auf dorsale, laterale und wirbelkörpernahe Abschnitte, bei Rippen auf 14 Rippenpaare. Die Anzahl ausgewerteter Abschnitte der Wirbelkörper liegt damit bei 60, die der Wirbelbogen bei 180 pro Fet. Davon abweichend beziehen sich mediane sagittale Spaltbildungen der Wirbelkörper auf die Segmentzahl. Die Anzahl analysierter Tiere, multipliziert mit der Anzahl ausgewerteter Segmentabschnitte pro Tier, stellt die Bezugszahl für alle Prozentangaben in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen dar.

Da jeder Mißbildungstyp als Einzelmißbildung registriert wurde, ist die Summe der beobachteten Entwicklungsstörungen häufig höher als die Anzahl betroffener Segmente. Trat beispielsweise eine Blockbildung nur bei einer Wirbelkörperhälfte auf (partieller Blockwirbel), wurde sie für jedes Segment einfach gezählt. Blockbildungen, die zwei Wirbelkörperhälften betrafen (totaler Blockwirbel), wurden doppelt gezählt. Entsprechend wurde eine Blockbildung bei 4 von insgesamt 6 analysierten Wirbelbogenabschnitten eines Segmentes vierfach gezählt. Blockbildung in 6 Abschnitten entspricht demzufolge einem total verblockten Wirbelbogen.

Den Schweregrad kennzeichnende Aussagen wie 'total verblockt' oder 'total aplastisch' lassen sich ohne weiteres machen. Andere Mißbildungstypen hingegen, wie beispielsweise Hypoplasien oder Dysplasien, sind in bezug auf ihre Ausprägung in sich variabel. Diese Variabilität aber kann nicht erfaßt werden, da bei diesen Versuchsreihen keine entsprechenden Bezugsgrößen aufgestellt werden können. Bereits die Einteilung bestimmter Formbildungsstörungen in Typen unterschiedlicher Ausprägungsgrade trägt zu einem gewissen Ausgleich dieser Variabilität bei. Daraus folgt, daß die angegebenen Prozentzahlen den Schweregrad bestimmter Mißbildungstypen in qualitativer Hinsicht nicht ganz befriedigend wiedergeben können, wohl aber deutlichere Aussagen über die Schwere einer Mißbildung machen als lediglich die Anzahl geschädigter Segmente. Die in den Versuchsergebnissen als 'signifikant' bezeichneten Werte wurden mittels des t-Testes statistisch überprüft. Als Signifikanzgrenze wurde ein P-Wert von $< 0,01$ angenommen. Im Text genannte 'sensible Phasen' erstrecken sich definitionsgemäß über den Bereich, in dem die Häufigkeit der Mißbildungen signifikant (P-Wert $< 0,01$) über den Kontrollwerten liegt. Das Maximum einer sensiblen Phase wird als der Bereich definiert, der im Vergleich zu vorangehenden oder nachfolgenden Werten signifikant (P-Wert $< 0,01$) erhöht ist. Innerhalb eines Maximums bestehen keine signifikanten Unterschiede. Eine Signifikanzgrenze von $P < 0,01$ bedeutet eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %. Folglich ist bei der Interpretation der Tabellen und der graphischen Darstellungen zu beachten, daß 1 % aller als signifikant bezeichneten Ergebnisse 'falsch positiv' sind.

NOMENKLATUR

Die folgenden Abbildungen 2 - 5, 7 und 8 sollen einige der in den Versuchsreihen aufgetretenen Mißbildungstypen verdeutlichen. Die Abbildungen 1 (Maus) und 6 (Hamster) zeigen zum Vergleich normal entwickelte Achsenskelettbereiche.

Knorpelig präformierte Fehlbildungen, aus denen sich bereits der genaue Typ der resultierenden Mißbildung voraussagen läßt (Theiler, 1967), werden in dem Bildmaterial nicht immer mit genügender Deutlichkeit dargestellt. Deshalb wird bei Beschreibung der Abbildungen nur auf diejenigen Segmente hingewiesen, in denen bereits die Form der Ossifikationszentren der Grundform der Mißbildungstypen entspricht. In den Original-Präparaten sind allerdings auch knorpelig vorgebildete Mißbildungen gut zu erkennen. Die betroffenen Segmentabschnitte werden in Klammern jeweils hinter den aufgetretenen Mißbildungstypen angegeben. Die Bezeichnungen der Fehlbildungen der Wirbelkörper, Wirbelbogen und Rippen wurden von Degenhardt übernommen.

Die Einteilung der Rippenmißbildungen bereitete wegen vielfältiger Variationen isolierter und kombinierter Fehlbildungen einige Schwierigkeiten. Sie ist ein Versuch, die multiplen Rippenfehlbildungen bestimmten Gruppen zuzuordnen, um systematische Vergleiche zu ermöglichen. Da über Ätiologie und Pathogenese der verschiedenartigen Rippenmißbildungen nur wenig bekannt ist, ergab sich ihre etwas willkürliche Einteilung einzig aus der Betrachtung des morphologischen Bildes. Unter Dysplasien der Rippen wurden folgende Störungen zusammengefaßt: Knickbildungen, Spaltbildungen, Gabelungen, z. B. im Bereich der Rippenköpfchen oder periphere Gabelungen ohne sichere Zeichen einer axialen Fusion, Hyperplasien in Form von Rippenverdickungen oder umschriebenen Exostosen und schließlich hypoplastische Deformierungen. Aplasien unterschiedlicher Ausprägung (partiell/total) und unterschiedliche Lokalisation partieller Aplasien (proximal/distal) wurden getrennt dargestellt. Ferner wurde unterschieden zwischen fusionierten Rippen und solchen, die durch knöcherne Brückenbildung miteinander verbunden waren. Da Rippenfusionen und

Brückenbildungen in unterschiedlicher Ausdehnung über verschiedene Rippenabschnitte verteilt waren und die jeweilige Lokalisation aus diesen Gründen nicht berücksichtigt werden konnte, wurden sie jeweils tabellarisch zusammengefaßt dargestellt. Zusätzlich wurde darauf geachtet, ob betroffene Rippen mehrfache Mißbildungen aufwiesen. So konnte beispielsweise von zwei partiell fusionierten Rippen eine zusätzlich in ihrem weiteren Verlauf unterbrochen sein. Die Anzahl mehrfach betroffener Rippen wurde gesondert aufgeführt.

Die in den folgenden Tabellen unter der Rubrik 'nicht analysierbar' erscheinenden Zahlen geben die Bereiche wieder, in denen aufgetretene Fehlbildungen nicht eindeutig bestimmten Mißbildungstypen oder Segmentabschnitten zugeordnet werden konnten. Es handelt sich in der Regel um extreme Verschmelzungen kombiniert mit völlig deformierten oder aplastischen Bezirken und im Bereich der Wirbelkörper häufigen Spaltbildungen, wobei Segmentgrenzen oft nicht mehr erkennbar waren. Hieraus wird ersichtlich, daß die Häufigkeit bestimmter Mißbildungstypen - insbesondere Block- und Spaltbildungen - bei einigen Versuchsreihen nicht genau wiedergegeben werden konnte. Zusammengefaßt liegt folgende Einteilung der Beschreibung der Ergebnisse zugrunde:

1. Fehlbildungstypen der Wirbelkörper
 - 1.1 Blockbildungen, siehe Abb. 2, 4, 5, 7, 8
 - 1.2 Dysplasien, siehe Abb. 2, 8
 - 1.3 Hypoplasien
 - 1.4 Aplasien, siehe Abb. 2, 3, 4
 - 1.5 Spaltbildungen, siehe Abb. 7, 8
2. Fehlbildungstypen der Wirbelbogen
 - 2.1 bis 2.5 wie unter 1, siehe Abb. 2 - 5, 7, 8
3. Fehlbildungstypen der Rippen
 - 3.1 Fusionen, siehe Abb. 3, 4, 5, 7, 8
 - 3.2 synostotische Brückenbildung
 - 3.3 Dysplasien
 - 3.4.1 proximale Aplasien, siehe Abb. 2, 3, 5
 - 2 distale Aplasien
 - 3 totale Aplasien, siehe Abb. 5



Abb. 1

C57Bl/6

KoS

Ventralansicht der Brustwirbelsäule eines normalen Kontrolltieres (Maus) zum Vergleich mit den folgenden Abbildungen



Abb. 2

C57Bl/6

FCdR 10 mg/kg KG Tag IX

Ventralansicht der Brustwirbelsäule

Wirbelkörper: Dysplasien (11, 13, 16), partielle Blockbildung (14/15 re), partielle Plasie (18 li)

Wirbelbogen: partielle Blockbildung (14/15 re), Hypoplasien (12, 16, 18 re), Aplasie einer Wirbelbogenhälfte (18 li)

Rippen: proximale Aplasie (9 re)



Abb. 3

C57B1/6

FCdR 10 mg/kg KG Tag IX

Ventralansicht der Brustwirbelsäule

Wirbelkörper: partielle Aplasie (20 re)

Wirbelbogen: partielle Blockbildung (16-19 li, 15/16 re),

Hypoplasie (20 li), Aplasie einer Wirbelbogenhälfte (20 re)

Rippen: Fusionen (7/8, 9/10 li; 8/9, 11/12 re), proximale

Aplasie (11 li)

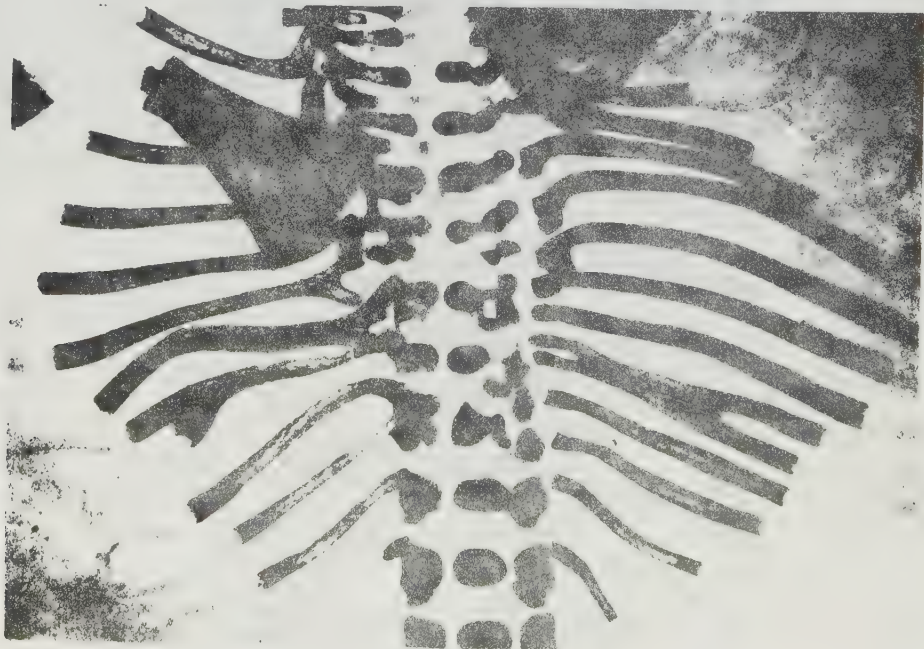


Abb. 4

C57B1/6

FCdR 10 mg/kg KG Tag IX

Ventralansicht der Brustwirbelsäule

Wirbelkörper: partielle und totale Blockbildungen (13/14 li, 18/19 total), partielle Aplasien (12, 17 re)

Wirbelbogen: partielle Blockbildungen (13/14, 15/16 li; 10/14, 16/17 re)

Rippen: Fusionen proximal, z. T. auch weiter distal (9/10 li; 5-10 re)



Abb. 5

C57Bl/6

FCdR 10 mg/kg KG Tag VIII+18

Ansicht der mittleren und unteren Brust- und der oberen Lendenwirbelsäule von links lateral

Wirbelkörper: partielle Blockbildung (15/16)

Wirbelbogen: partielle Blockbildung im Wurzelbereich (15-17),
Aplasie im dorsalen Bereich (17)

Rippen: Fusionen proximal (4/5, 6/7); proximale Aplasie (8),
totale Aplasien (9-12)

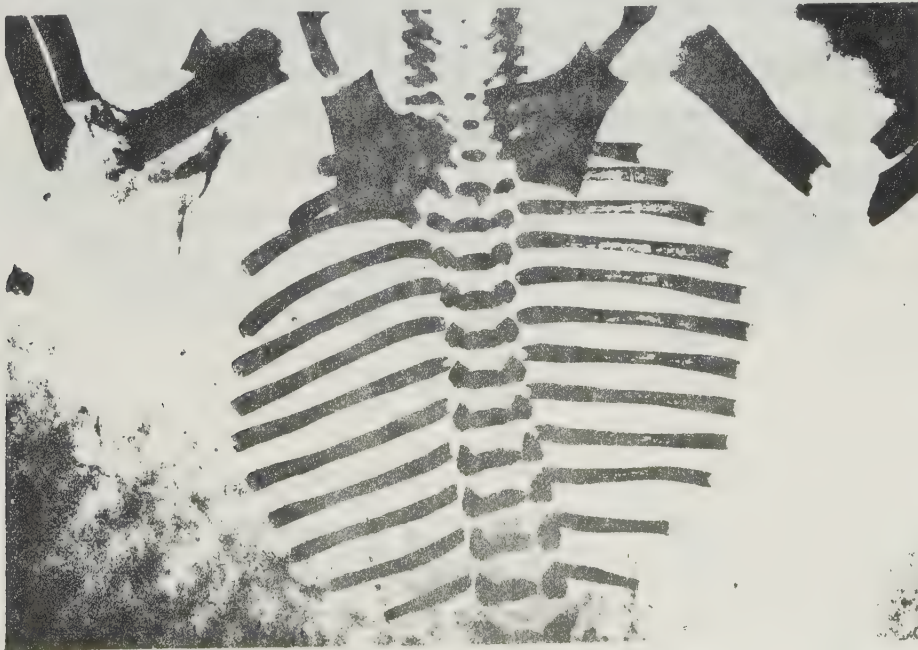


Abb. 6

GHFfm

KoS phys.

Ventralansicht der Brustwirbelsäule eines normalen Kontrolltieres (Hamster) zum Vergleich mit den folgenden Abbildungen



Abb. 7

GHFfm

FCdR 1,25 mg/kg KG Tag IX

Ventralansicht der Brustwirbelsäule

Wirbelkörper: partielle und totale Blockbildung (11-21),
Spaltbildungen (14, 15; 17-21)

Wirbelbogen: Hypoplasien (16-18 li)

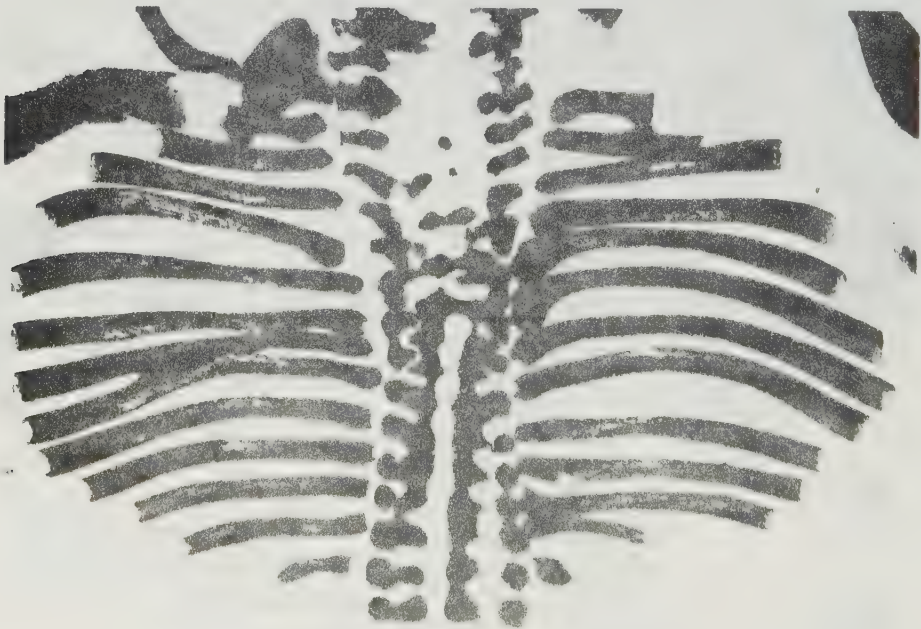
Rippen: Fusion proximal (4/5 re), Fusionen proximal und distal
(8-11 li)

Abb. 8

GHFfm

FCdR 2,5 mg/kg KG Tag IX

Ventralansicht der Brustwirbelsäule

Wirbelkörper: partielle und totale Blockbildungen (11-21),
Spaltbildungen (13-21), Dysplasie (10)Rippen: Fusionen proximal (11/12 li), Fusionen proximal und
weiter distal (6-8 re)

ERGEBNISSE

1. KONTROLLREIHEN

Einen Überblick über Typen und Frequenz spontan aufgetretener Fehlbildungen der einzelnen Achsenskelettbereiche gibt Tab. 1. Die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten kann Tab. 3, 6, 9, 12 und 14 entnommen werden. Die segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen aller Kontrollreihen geben Tab. 4, 7, 10 und 15 (a-f) wieder. Auf eine zusammenfassende tabellarische Gegenüberstellung wie in Tab. 1 wurde wegen der geringen Anzahl der Mißbildungen verzichtet.

1.1 ÜBERSICHT

Bei nahezu allen Kontrollreihen zeigte sich eine deutlich nachlassende Sensibilität von Wirbelkörpern zu Wirbelbogen und zu den Rippen hin. Durchschnittlich 68 % aller Mißbildungen waren im Wirbelkörperbereich lokalisiert, ca 30 % entfielen auf die Wirbelbogen und nur 2 % auf die Rippen.

In den einzelnen Achsenskelettbereichen standen jeweils unterschiedliche Mißbildungstypen im Vordergrund.

Signifikante Frequenzunterschiede konnten beim Vergleich aller Kontrollreihen miteinander nur in zwei Fällen ermittelt werden, die auf unverhältnismäßig viele Störungen bei jeweils einem (in KoS III) von 1 087 analysierten Tieren zurückgeführt werden konnten. Dadurch teilweise stark überhöhte Werte werden bei den Einzelergebnissen in Tab. 1 gesondert hervorgehoben. Berücksichtigt werden aber bei der folgenden Beschreibung lediglich die korrigierten Werte.

1.1.1 WIRBELKÖRPER

In diesem Achsenskelettbereich waren Dysplasien in allen Kontrollserien mit durchschnittlich 57 % häufiger als Blockbildungen mit ca 26 %. Ein signifikanter Unterschied bestand aber nur beim Stamm GHFfm am Tag IX.

Spaltbildungen und Hypoplasien folgten mit durchschnittlich 7 % bzw. 8 %. Hypoplasien waren jedoch auf den Stamm C57Bl/6 beschränkt.

Aplasien, von denen insgesamt nur drei (2 %) aufgetreten waren, fehlten beim Stamm C57Bl/10 ebenfalls.

'Nicht analysierbare' Wirbelkörperabschnitte konnten in keiner Kontrollreihe beobachtet werden.

1.1.2 WIRBELBOGEN

In den Kontrollreihen mit den Stämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 dominierten Blockbildungen zu durchschnittlich 79 %, fehlten jedoch in diesem Achsenskelettbereich beim Hamsterstamm völlig.

Hypoplasien (9 %) und Aplasien (12 %) folgten in weitem Abstand.

Dysplasien konnten in keiner Kontrollreihe registriert werden. 'Nicht analysierbare' Wirbelbogenabschnitte lagen nicht vor.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Fehlbildungstypen auf die verschiedenen Wirbelbogenabschnitte konnte lediglich für Blockbildungen ein spezielles Verteilungsmuster ermittelt werden. Dieser Mißbildungstyp trat bei den Stämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 signifikant bevorzugt in dorsalen Bereichen auf (durchschnittlich 91 %). 9 % entfielen auf wirbelkörpernahe Abschnitte.

Bei Hypoplasien und Aplasien konnte aufgrund ihrer geringen Häufigkeit noch keine eindeutige Bevorzugung bestimmter Wirbelbogenabschnitte beobachtet werden.

Auf eine detaillierte Wiedergabe wird daher bei den Einzelergebnissen verzichtet.

1.1.3 RIPPEN

In diesem Achsenskelettbereich konnten lediglich zwei Fusionen beim Mäusestamm C57Bl/10 am Tag XI und drei synostotische Brückenbildungen beim Goldhamsterstamm GHFfm festgestellt werden.

1.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Bei der nachfolgenden Beschreibung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen wurden die Summen aller Kontrollreihen zugrunde gelegt, um eine etwaige Bevor-

zugung bestimmter Segmente deutlicher hervortreten zu lassen. Soweit Stammes- oder Speziesunterschiede bestanden, wurden diese jedoch gesondert aufgeführt.

Im Bereich der Wirbelkörper konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Blockbildungen traten bevorzugt im Zervikalbereich auf (78 %), insbesondere um Segment 3. Allein 58 % entfielen auf die Segmente 2 - 4. Darüber hinaus waren lediglich die Segmente 15, 16 und 24 - 28 je einmal von diesem Mißbildungstyp betroffen. Dysplasien konnten ebenfalls bevorzugt in der Halswirbelsäule registriert werden (84 %), insbesondere in Segment 3 (24 %) und mehr noch in Segment 4 (35 %). Im übrigen wurden die Segmente 17, 18 (11 %) und 23, 24 (5 %) von diesem Fehlbildungstyp erfaßt.

Abgesehen von einer medianen sagittalen Spaltbildung in Segment 25 trat dieser Mißbildungstyp ausschließlich im Zervikalbereich auf.

Im Bereich Wirbelbogen waren alle bei den Kontrollreihen der Mäuseinzuchtstämme C57Bl/6 und C57Bl/10 registrierten Mißbildungen im Gegensatz zu Fehlbildungen der Wirbelkörper ausschließlich im Zervikalbereich lokalisiert. Lediglich beim Stamm GHFfm konnten u. a. zwei Hypoplasien in Segment 25 gefunden werden.

Das Maximum der Blockbildungen lag in diesem Achsenskelettbereich in den Segmenten 4 und 5 (67 %) etwas weiter kaudal als bei den Wirbelkörpern.

Hypoplasien konnten in den Segmenten 4 und 6 registriert werden, Aplasien lediglich in Segment 4.

1.2 EINZELERGEBNISSE

Auf eine detaillierte Beschreibung kann hier wegen der geringen Anzahl von Mißbildungen verzichtet werden. Es wird nochmals auf die Tab. 1 und Tab. 3, 6, 9, 12, 14 sowie Tab. 4, 7, 10, 15 (a-f) hingewiesen.

2. SENSIBLE PHASEN VON ACHSENSKELETTMISSBILDUNGEN NACH EINMALIGER APPLIKATION VON 10 mg/kg KG FCdR i. p. BEIM MÄUSEINZUCHTSTAMM C57Bl/6JHanFfm AN DEN TAGEN IV - XIV DER GRAVIDITÄT

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 2 und Abb. 10. Tab. 3 zeigt die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen können Tab. 4 a-f und Abb. 9 entnommen werden.

2.1 ÜBERSICHT

Degenhardt und Fränz (1968 a) konnten bereits anhand der Summenmißgebildeter Segmente zeigen, daß die Sensibilität des Achsenskeletts von den Wirbelkörpern zu den Wirbelbogen und zu den Rippen hin abnahm. Ähnliche Sensibilitätsabstufungen wurden auch hier bei Erfassung der Einzelmißbildungen beobachtet, obwohl - wie bereits erwähnt - die Summen der registrierten Entwicklungsstörungen häufig höher als die Anzahl betroffener Segmente waren. Demzufolge waren in den besonders sensiblen Stadien Tag VIII+18 und IX ausnahmsweise die Rippen stärker als die Wirbelbogen geschädigt. Diese Feststellung konnte bei alleinigem Vergleich der Summen mißgebildeter Segmente nicht gemacht werden.

Darüber hinaus wurden bei Vergleichen zwischen den drei Achsenskelettbereichen und innerhalb der einzelnen Bereiche Unterschiede in der Ausdehnung der sensiblen Phasen und in der Lokalisation der Sensibilitätsmaxima festgestellt. Rechts-Links-Unterschiede konnten unter Berücksichtigung aller Mißbildungstypen in keinem der drei Achsenskelettbe-
reiche nachgewiesen werden.

2.1.1 WIRBELKÖRPER

In den Wirbelkörpern traten bevorzugt partielle und totale Blockbildungen, Dysplasien und mediane sagittale Spaltbildungen auf. Die Rate dieser Mißbildungstypen war jeweils im

Vergleich zu der Rate hypoplastischer oder aplastischer Wirbelkörperbereiche und gegenüber entsprechenden Störungen der Wirbelbogenreihe signifikant erhöht.

Blockbildungen und Dysplasien lagen ab Tag VII signifikant über dem Kontrollniveau und waren zunächst etwa gleich häufig. Ab Tag IX+6 bis Tag XII standen jedoch Blockbildungen eindeutig im Vordergrund.

Spaltbildungen, die ebenfalls am Tag VII signifikant über den Kontrollwert angestiegen waren, folgten in geringerer Häufigkeit. Ihre sensible Phase war noch kürzer. Zudem zeigten sie im Gegensatz zu Blockbildungen und Dysplasien kaum weitere signifikante Frequenzänderungen.

Hypoplasien konnten lediglich von Tag VIII bis Tag IX+18 in geringer Anzahl registriert werden.

Die noch selteneren Aplasien waren erstmalig zum gleichen Zeitpunkt wie Hypoplasien aufgetreten, ließen sich aber nur bis Tag IX+6 hervorrufen.

2.1.2 WIRBELBOGEN

In diesem Achsenskelettbereich dominierten ebenfalls Blockbildungen, die sich lediglich durch ihre geringere Häufigkeit von den Verhältnissen bei Blockbildungen der Wirbelkörper unterschieden.

Hypoplasien folgten in deutlichem Abstand. Obwohl ihre sensible Phase von Tag VII - X hier länger als im Bereich der Wirbelkörper war, lagen sie lediglich am Tag IX+18 signifikant über entsprechenden Störungen der Wirbelkörper.

Aplasien, die zur gleichen Zeit wie Hypoplasien auftraten, waren von Tag VIII+18 bis IX+18 signifikant häufiger als im Wirbelkörperbereich, blieben jedoch in einigen Versuchsreihen signifikant hinter der Hypoplasierate zurück.

Dysplasien konnten nur in geringer Anzahl registriert werden. Sie und die in diesem Achsenskelettbereich noch selteneren Spaltbildungen wurden überwiegend während einer relativ kurzen Phase von Tag VIII+18 bis IX+18 beobachtet.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Mißbildungstypen auf die verschiedenen Wirbelbogenabschnitte wurden spezielle Verteilungsmuster deutlich:

Blockbildungen waren größtenteils in dorsalen Wirbelbogenabschnitten lokalisiert. Diese Verteilung erwies sich für den gesamten sensiblen Bereich als signifikant. In den ausgeprägt sensiblen Stadien von Tag VIII+18 bis IX+6 wurden durchschnittlich 75 % (61 - 78 %) in dorsalen Wirbelbogenbereichen gefunden. Die übrigen Blockbildungen entfielen zu durchschnittlich 18 % (15 - 22 %) auf wirbelkörpernahe und auf laterale Abschnitte, die mit 7 % (4 - 9 %) noch signifikant geringer betroffen waren.

Für Hypoplasien, die hier überwiegend in wirbelkörpernahen Abschnitten auftraten, konnte eine besonders sensible Phase zwischen Tag VIII+18 und Tag IX+18 abgegrenzt werden. In diesem Zeitraum entfielen durchschnittlich 54 % (50 - 59 %) auf wirbelkörpernahe Bereiche, die damit signifikant am häufigsten betroffen waren. Durchschnittlich 33 % waren in dorsalen Abschnitten lokalisiert, ließen aber einen allmählichen Anstieg von anfänglich 26 % auf 43 % erkennen, so daß am Tag IX+18 kein Unterschied zu wirbelkörpernahen Hypoplasien ermittelt werden konnte. Umgekehrt fiel die Hypoplasierate lateraler Abschnitte von 15 - 22 % auf 4 % ab. Somit war dieser Bereich letztlich mit durchschnittlich 13 % am geringsten durch diesen Mißbildungstyp geschädigt.

Aplasien verteilten sich während ihrer ausgeprägt sensiblen Phasen zwischen Tag VIII+18 und Tag IX+6 zu durchschnittlich 50 % (46 - 54 %) auf wirbelkörpernahe und zu ca 35 % (32 - 39 %) auf laterale Abschnitte ohne signifikante Unterschiede in den einzelnen Versuchsreihen. Dorsale Bereiche waren mit ca 15 % (11 - 19 %) signifikant geringer betroffen.

2.1.3 RIPPEN

90 % aller in diesem Achsenskelettbereich beobachteten Fehlbildungen waren in dem lediglich 12 Stunden umfassenden Zeitraum von Tag VIII+18 bis IX+6 entstanden, weitere 4 % am Tag IX+18. Dabei handelte es sich überwiegend um Fusionen unterschiedlicher Ausdehnung und Lokalisation. Aplasien proximaler Rippenabschnitte und die unter Dysplasien zusammengefaßten Rippenmißbildungen folgten an zweiter Stelle. Synostotische Brückenbildungen, Aplasien distaler Rippenabschnitte und totale Aplasien wurden in ganz geringer Zahl registriert.

Weiterhin fiel auf, daß proximal gelegene Rippenmißbildungen häufiger waren als distal lokalisierte Schädigungen.

2.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Neben der bereits erwähnten unterschiedlichen Sensibilität der beiden Bereiche zeigte sich auch die von Degenhardt und Fränz (1968 a) festgestellte kranio-kaudale Verschiebung in der Empfindlichkeit parallel der voranschreitenden intrauterinen Entwicklung. An dieser Verschiebung waren jedoch nicht alle Mißbildungstypen in gleichem Maße beteiligt, wie bereits an den unterschiedlichen Lokalisationen einiger Sensibilitätsmaxima gut zu erkennen war.

Die genetisch bedingte Sensibilität der Halswirbelsäule war ebenfalls von Degenhardt und Fränz (1968 a) anhand der Summenmißgebildeter Segmente beobachtet worden. Jetzt, bei der Registrierung von Einzelmißbildungen, konnten mehrere Wellen der Sensibilität festgestellt werden. Diese Beobachtung wurde besonders im Wirbelkörperbereich deutlich bei der segmentalen Verteilung von Blockbildungen, deren Frequenz in den Zervikalsegmenten, insbesondere um Segment 3, noch mehrmalige ausgeprägte Schwankungen zeigte, obwohl das eigentliche Maximum der Schädigung bereits weit nach kaudal vorangeschritten war. Darüber hinaus reagierte das erste Zervikalsegment auffallend unterschiedlich. So waren Dysplasien und mediane sagittale Spaltbildungen im Bereich der Wirbelkörper häufig im ersten Segment aufgetreten, Blockbildungen jedoch betrafen bis auf wenige Ausnahmen dieses Segment nicht, auch nicht im Bereich der Wirbelbogen. Statt dessen traten Blockbildungen im Zervikalbereich in nahezu allen Versuchsreihen bei den Wirbelkörpern bevorzugt um Segment 3 (2 - 4), bei den Wirbelbogen überwiegend um Segment 5 (4 - 6) auf. Hypoplasien und Aplasien hingegen waren zumindest in den ersten Stadien ihrer sensiblen Phasen relativ häufig in diesem Segment vertreten.

Sensibilitätsschwankungen ähnlich denen im Zervikalbereich waren in den übrigen Wirbelsäulenbereichen nicht mit gleicher Deutlichkeit zu erkennen, jedoch zeigte sich bei der Verteilung von Blockbildungen eine relativ konstante Reaktion unabhängig von der kranio-kaudalen Verschiebung in der Empfind-

lichkeit, im Bereich der Wirbelkörper deutlich um Segment 18, im Bereich der Wirbelbogen angedeutet um Segment 13. Diese Segmente wurden mit zunehmender Sensibilität als erste betroffen und reagierten auch nach der Verschiebung der Sensibilitätsmaxima weiterhin verhältnismäßig sensibel, zum Teil derart stark, daß auch im Thorakalbereich erneute Sensibilitätsanstiege angedeutet waren. Dieses Verhalten zeigte sich besonders gut bei den Wirbelkörpern ab Tag IX+18 bis Tag XI/XII, bei den Wirbelbogen etwa ab Tag IX bis IX+18/X.

Die von Degenhardt und Fränz (1968 a) anhand der Summen mißgebildeter Segmente festgestellte Stabilität des zerviko-thorakalen Übergangsbereiches war zumindest gegenüber Blockbildungen bei Wirbelkörpern und -bogen deutlich verringert. Dysplasien betrafen diesen Bereich noch relativ häufig. Mediane sagittale Spaltbildungen, Hypoplasien und Aplasien hingegen wurden hier kaum gefunden.

Bei Betrachtung des thorako-lumbalen Übergangsbereiches wurden die soeben beschriebenen Verhältnisse noch deutlicher. Seine von Degenhardt und Fränz beschriebene Stabilität zeigte sich nur gegenüber medianen sagittalen Spaltbildungen, Hypoplasien und Aplasien. Dysplasien betrafen diesen Bereich schon häufiger. Gegenüber Blockbildungen wies der thorako-lumbale Übergangsbereich lediglich in den Wirbelbogen eine gewisse Stabilität auf, während sie in den Wirbelkörpern völlig vermißt wurde.

Im Sakralbereich waren bis auf Blockbildungen kaum weitere Mißbildungstypen aufgetreten.

Die außerhalb der sensiblen Phasen sporadisch aufgetretenen Fehlbildungstypen zeigten im Prinzip die gleiche Lokalisation wie in den Kontrollreihen.

In Abb. 9 wird u. a. deutlich, daß im Zervikalbereich trotz der beschriebenen kranio-kaudalen Verschiebung in der Empfindlichkeit noch ein mehr oder minder hoher Prozentsatz an Mißbildungen in beiden Wirbelsäulenbereichen durchgehend von Tag IV - XIV registriert werden konnte. Diese Beobachtung unterstreicht nochmals die genetische Sensibilität des Zervikalbereiches. Ein ähnliches Verhalten zeigte auch der Thorakalbereich, der bei den Wirbelkörpern immerhin noch von

Tag V - XIII, bei den Wirbelbogen von Tag VII - XIII durchgehend geschädigt war.

Demgegenüber konnten Störungen im Lumbalbereich bei Wirbelkörpern lediglich von Tag VIII - XI, bei Wirbelbogen von Tag VIII+18 bis X gefunden werden. Im Sakralbereich wurden Schädigungen bei Wirbelkörpern lediglich von Tag VIII+18 bis XII, bei Wirbelbogen von Tag IX+6 bis XII festgestellt. Eine genetische Sensibilität dieser Bereiche lag demnach sicher nicht vor.

2.2 EINZELERGEBNISSE

2.2.1 WIRBELKÖRPER

In diesem Achsenskelettbereich waren Blockbildungen am häufigsten. Ihre sensible Phase erstreckte sich von Tag VII - XII mit einem relativ steilen Anstieg ab Tag VIII bis zum Maximum am Tag IX+6 und einem ebenso starken Abfall bis Tag X. Zusätzlich lagen die am Tag V in geringer Zahl aufgetretenen Blockbildungen signifikant über dem Kontrollwert.

Die sensible Phase für die Entwicklung von Dysplasien konnte zwischen Tag VII und Tag XI abgegrenzt werden mit einem breiten Maximum von Tag VIII+18 bis IX+6. Auch die am Tag XIII gefundenen Dysplasien lagen signifikant über dem Kontrollniveau. Bis Tag IX waren dysplastische Wirbelkörperabschnitte etwa gleich häufig wie Blockbildungen, danach standen jedoch bis zum Ende der sensiblen Phase eindeutig Blockbildungen im Vordergrund.

Spaltbildungen, die ebenfalls am Tag VII signifikant über den Kontrollwert angestiegen waren, folgten in geringerer Häufigkeit. Ihre sensible Phase bis Tag X war noch kürzer. Zudem zeigten sie im Gegensatz zu Blockbildungen und Dysplasien zwischen Tag VIII und IX+18 keine weiteren signifikanten Frequenzveränderungen.

Die sensible Phase für die im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Entwicklungsstörungen in einem viel geringeren Prozentsatz aufgetretenen Hypoplasien dehnte sich von Tag VIII bis IX+18 aus, wobei ihre Häufigkeit allmählich bis Tag IX+6 anstieg und am Tag IX+18 signifikant abfiel.

Signifikant erhöhte Aplasien wurden an den Tagen VIII bis IX+6 beobachtet. Ein eindeutiges Maximum konnte wegen der nur geringen Anzahl dieser Störungen nicht bestimmt werden.

Nicht analysierbare Wirbelkörperabschnitte traten sporadisch an den Tagen VII und IX auf.

Am Tag VIII wurden drei typische Keilwirbel gefunden.

2.2.2 WIRBELBOGEN

In diesem Achsenskelettbereich dominierten ebenfalls Blockbildungen. Die Ausdehnung ihrer sensiblen Phase (Tag VII-XII) und die Lokalisation ihres Sensibilitätsmaximums (Tag IX+6) entsprachen den Verhältnissen bei den Wirbelkörpern; die Häufigkeit war jedoch bei den Wirbelkörpern signifikant größer.

Hypoplasien, die in deutlichem Abstand folgten, waren geringfügig häufiger als im Wirbelkörperbereich. Signifikant höhere Werte konnten jedoch nur für Tag IX+18 nachgewiesen werden. Darüber hinaus war ihre sensible Phase, die sich von Tag VII-X mit einem breiten Maximum von Tag VIII+18 bis IX+6 erstreckte, im Vergleich zu der hypoplastischer Wirbelkörper weiter ausgedehnt.

Aplasien wurden während der gleichen sensiblen Phase wie Hypoplasien hervorgerufen. Zusätzlich lag die Apasierate am Tag XII signifikant über dem Kontrollwert. Im Vergleich zu Hypoplasien erfaßte der Bereich des Sensibilitätsmaximums (Tag VIII+6 bis IX+6) bereits ein um etwa 12 Stunden jüngerer Schwangerschaftsstadium. Anhand der an Tag VIII+18 bis IX+18 signifikant über der in der Wirbelkörperreihe liegenden Apasierate und der größeren Ausdehnung der sensiblen Phase zeigte sich deutlich, daß die Wirbelbogen hinsichtlich dieses Mißbildungstyps sensibler als die Wirbelkörper reagierten.

Dysplasien lagen hier signifikant unter entsprechenden Vergleichswerten der Wirbelkörper. Die für ihre Entstehung sensiblen Stadien (Tag VIII, VIII+18 bis IX+18) umfaßten zudem einen kürzeren Zeitraum. Ein Sensibilitätsmaximum konnte wegen ihres geringen Auftretens nicht festgestellt werden.

Spaltbildungen, die nur vereinzelt registriert werden konnten, zeigten eine ähnliche Verteilung wie Dysplasien.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten (s. Tab. 3) ergaben sich Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Fehlbildungen und in der Ausdehnung ihrer sensiblen Phasen. Signifikante Frequenzunterschiede wurden überwiegend in der ausgeprägt störungsempfindlichen Phase von Tag VIII+18 bis IX+18 gefunden.

Blockbildungen traten überwiegend in dorsalen Wirbelbogenabschnitten auf. Dieses Verhalten erwies sich im gesamten sensiblen Bereich (Tag VII - XII) als signifikant. In weit geringerer Häufigkeit folgten Blockbildungen wirbelkörpernaher Bezirke. Ihre sensible Phase erstreckte sich lediglich von Tag VII bis IX+18. An Tag VIII+18 bis IX+18 lagen sie signifikant über der Blockbildungsrate lateraler Abschnitte, deren sensible Phase von Tag VII - IX die kürzeste der drei Bogenabschnitte war.

Hypoplasien wurden während ihrer sensiblen Phase von Tag VII - X am häufigsten in wirbelkörpernahen Bereichen beobachtet. Signifikante Unterschiede konnten gegenüber lateralen Abschnitten an den Tagen VIII+18 bis IX+18, gegenüber dorsalen Abschnitten an den Tagen VIII+18 bis IX+6 ermittelt werden. In dorsalen Bereichen waren Hypoplasien bis Tag IX in etwa gleicher Anzahl wie in lateralen Bogenabschnitten aufgetreten, stiegen aber in den folgenden Versuchsreihen allmählich an, so daß sie an den Tagen IX+6 und IX+18 signifikant häufiger als in lateralen Abschnitten waren. Zum letztgenannten Zeitpunkt lag die Hypoplasierate dorsaler Wirbelbogenabschnitte bereits so hoch, daß sie sogar den Prozentsatz der in wirbelkörpernahen Bereichen lokalisierten Hypoplasien erreichte.

Aplasien traten signifikant bevorzugt in etwa gleicher Häufigkeit in lateralen und wirbelkörpernahen Bereichen auf. Ebenso stimmten ihre sensiblen Phasen (Tag VII bis IX+18) überein. Zusätzlich waren am Tag XII, signifikant über dem Kontrollniveau liegend, Aplasien lateraler Bogenabschnitte aufgetreten. Die sensible Phase für die Entstehung der in dorsalen Arealen nur in geringer Zahl aufgetretenen Aplasien war verkürzt (Tag VIII+6 bis IX+18) und begann erst 30 Stunden später als in den beiden zuvor erwähnten Wirbelbogenabschnitten.

Dysplasien wurden fast ausschließlich in dorsalen und wirbelkörpernahen Abschnitten in etwa gleicher Häufigkeit vorgefunden. Ihre sensible Phase dehnte sich in beiden Bereichen von Tag VIII+18 bis IX+18 aus. Dysplasien lateraler Abschnitte lagen lediglich am Tag VIII+18 signifikant über dem Kontrollwert.

Die nur in geringer Zahl registrierten Spaltbildungen lagen in lateralen Wirbelbogenabschnitten von Tag VIII+18 bis IX+18, in dorsalen Abschnitten am Tag IX signifikant über dem Kontrollwert. In wirbelkörpernahen Bereichen war diese Störung nicht signifikant erhöht aufgetreten.

2.2.3 RIPPEN

Im Vordergrund standen Fusionen unterschiedlicher Ausdehnung und Lokalisation. Ihre sensible Phase war auf die Tage VIII+18 bis IX+18 beschränkt, auf einen Zeitraum also, in dem Blockbildungen der Wirbelkörper und -bogen besonders häufig auftraten. Ihr Sensibilitätsmaximum an den Tagen VIII+18 und IX war jedoch etwa 6 - 12 Stunden früher als das der Blockbildungen (Tag IX+6) ausgeprägt.

Synostotische Brückenbildungen traten nur zu einem geringen Prozentsatz auf, lagen jedoch an den Tagen VIII+18 und IX signifikant über dem Kontrollwert.

Die unter Dysplasien zusammengefaßten Rippenmißbildungen und Aplasien proximaler Rippenabschnitte folgten in etwa gleicher Häufigkeit an zweiter Stelle. Für dysplastische Rippen konnte eine sensible Phase ohne eindeutiges Maximum an den Tagen VIII+18 bis IX+6 ermittelt werden. Zusätzlich waren sie am Tag V in geringer Häufigkeit, aber signifikant erhöht, aufgetreten.

Für Aplasien proximaler Rippenabschnitte konnte die gleiche sensible Phase wie für Fusionen abgegrenzt werden (Tag VIII+18 bis IX+18). Darüber hinaus lag diese Störung an den Tagen VIII und XII signifikant über dem Kontrollwert. Ein Sensibilitätsmaximum ließ sich nicht bestimmen.

In geringer Häufigkeit folgten Aplasien distaler Rippenabschnitte, deren sensible Phase auf die Tage IX und IX+6 beschränkt war.

Totale Aplasien konnten an den Tagen VIII+18 bis IX+6 vereinzelt beobachtet werden.

Die Häufigkeit mehrfach betroffener Rippen zeigte sich mit dem Maximum der Rippenschädigungen an Tag VIII+18 bis IX+6 korreliert.

2.2.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper (s. Abb. 9) ergaben sich neben den bereits in der Übersicht erwähnten speziellen Verteilungsverhältnissen weitere im folgenden beschriebene Besonderheiten.

Blockbildungen betrafen im Bereich der Halswirbelsäule überwiegend die Segmente 2 - 4 unter Bevorzugung von Segment 3. Diese Beobachtung konnte während der gesamten sensiblen Phase (Tag VII - XII) gemacht werden. Ausgesprochen sensibel reagierte der Zervikalbereich erstmalig am Tag VIII+6, zeigte aber in den folgenden zwei Versuchsreihen eine allmählich sinkende Zahl von Blockbildungen parallel der kranio-kaudalen Verschiebung in der Empfindlichkeit. Anstelle der erwarteten noch geringeren Blockbildungsrate wurde am Tag IX+6 ein erneuter Sensibilitätsanstieg in der Halswirbelsäule gefunden, der sich hinsichtlich seiner Ausprägung nicht von dem am Tag VIII+6 unterschied. Die größte Störanfälligkeit lag zu diesem Zeitpunkt bereits im unteren Thorakal- und oberen Lumbalbereich. Am Tag XI konnte bei einer insgesamt sehr niedrigen Blockbildungsrate ein dritter Sensibilitätsanstieg im Zervikalbereich registriert werden.

Eine derart konstante Bevorzugung bestimmter Segmente oder wiederholte Sensibilitätsanstiege ließen sich in den übrigen Wirbelsäulenbereichen nicht mit gleicher Deutlichkeit beobachten. Diese Bereiche wurden von der Verschiebung des Sensibilitätsmaximums um ca 2 Segmente pro 6 Stunden in kaudaler Richtung nacheinander erfaßt, ausgehend von einem sprunghaften Anstieg der Blockbildungsrate im mittleren Thorakalbereich am Tag VIII+18 (stärkste Reaktion im Segment 16) bis zum Tag X mit der stärksten Reaktion im oberen Sakralbereich um Segment 28. Lediglich der untere Thorakalbereich um Segment 18 erwies

sich auch nach Verschiebung des Sensibilitätsmaximums als weiterhin relativ störanfällig. Dieses Verhalten zeigte sich bereits andeutungsweise an den Tagen IX+18 und X. Klar ersichtlich wurde diese konstante Bevorzugung trotz abnehmender Blockbildungsrate an den Tagen XI und XII, an denen die einzelnen sensiblen Bereiche gut voneinander abgegrenzt waren. Am Tag XI war die Blockbildungsrate im unteren Thorakalbereich höher als am Tag X, so daß auch im Thorakalbereich ein erneuter Sensibilitätsanstieg angedeutet war.

Im Lumbalbereich konnten Blockbildungen lediglich von Tag VIII - XI registriert werden. Im Sakralbereich wurde dieser Mißbildungstyp erst von Tag VIII+18 bis XII gefunden.

Die außerhalb der sensiblen Phase an den Tagen IV, V, XIII, XIV sporadisch aufgetretenen Blockbildungen waren wie in der Kontrollreihe fast ausnahmslos in Hals- und Brustwirbelsäule lokalisiert.

Bemerkenswert war, daß bei insgesamt 1 316 analysierten Tieren dieses Stammes Blockbildungen im Bereich des ersten Segmentes nur in drei Fällen beobachtet werden konnten (Tag VIII+18, X, XI).

Dysplasien im Bereich der Halswirbelsäule betrafen im Vergleich zu Blockbildungen überwiegend die unteren Zervikalsegmente. Dieses Verhalten zeigte sich gut an den Tagen VIII bis IX+6, andeutungsweise auch noch am Tag IX+18, an denen die Segmente 4 - 6 die größte Störanfälligkeit in diesem Wirbelsäulenabschnitt aufwiesen. Ausgesprochen sensibel reagierten die Segmente 4 und 5 am Tag VIII+6. Darüber hinaus konnten im Unterschied zu Blockbildungen keine weiteren Sensibilitätsanstiege im Zervikalbereich registriert werden.

Am Tag VIII+18 kam es wie bei der Verteilung von Blockbildungen zu einem erstmaligen starken Anstieg von Dysplasien im Thorakalbereich. Eine deutliche Bevorzugung einzelner Segmente konnte zu diesem Zeitpunkt noch nicht festgestellt werden, jedoch waren im Vergleich zu Blockbildungen überwiegend die oberen Thorakalsegmente betroffen. In den darauffolgenden Stadien konnte mit dem Auftreten eindeutiger Sensibilitätsspitzen auch die bereits bei Blockbildungen beobachtete Verschiebung in der Empfindlichkeit in kaudaler Richtung registriert werden. Da diese Verschiebung bei Dysplasien langsa-

mer voranschritt, lagen ihre Sensibilitätsmaxima verglichen mit denen von Blockbildungen stets weiter kranial. Diese Unterschiede ließen sich bis zum Tag XI verfolgen. Dementsprechend traten dysplastische Wirbelkörper im Sakralbereich erst am Tag IX+6 auf.

Im Lumbalbereich konnte dieser Fehlbildungstyp lediglich von Tag VIII - X registriert werden.

Außerhalb der sensiblen Phase sporadisch aufgetretene Dysplasien waren an den Tagen IV - VI fast ausnahmslos in der Halswirbelsäule, an den Tagen XII - XIV aber in der Hals- und Brustwirbelsäule lokalisiert.

Im Gegensatz zu Blockbildungen, die das erste Segment kaum betrafen, wurden Dysplasien an den Tagen VI - X auffallend häufig in diesem Segment gefunden.

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung von Spaltbildungen konnte im Zervikalbereich keine derart ausgeprägte Bevorzugung einzelner Segmente wie bei den beiden zuvor beschriebenen Fehlbildungstypen festgestellt werden. Lediglich das erste Zervikalsegment war von Tag VI - X relativ konstant betroffen und erwies sich am Tag VIII+18 sogar als äußerst sensibel.

Im Thorakal-, Lumbal- und Sakralbereich traten Spaltbildungen erst 24 Stunden später als Blockbildungen und Dysplasien auf. Trotz dieser Verzögerung zeigten Spaltbildungen im mittleren Thorakalbereich einen ähnlichen sprunghaften Anstieg am Tag VIII+18 wie die beiden zuvor beschriebenen Mißbildungstypen, jedoch kein eindeutiges Sensibilitätsmaximum. Auch in den folgenden Stadien, in denen mit stetig nachlassender Sensibilität der Halswirbelsäule zunehmend weiter kaudal gelegene Segmente geschädigt wurden, konnten bis auf einen deutlichen Sensibilitätsanstieg im Lumbalbereich am Tag IX+18 keine weiteren Sensibilitätsmaxima registriert werden. Demzufolge konnten nur bedingt Vergleiche mit der segmentalen Verteilung von Blockbildungen und Dysplasien gezogen werden, wobei Spaltbildungen eine annähernd ähnliche Verteilung wie Blockbildungen zeigten.

Sporadisch aufgetretene Spaltbildungen wurden an den Tagen IV - VI, XIII und XIV ausschließlich im Zervikalbereich gefunden, am Tag XI zusätzlich im Sakralbereich.

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelbogen (s. Abb. 9) ergaben sich die im folgenden beschriebenen Besonderheiten.

Bei Blockbildungen zeigten sich einige Übereinstimmungen mit den Wirbelkörpern. So reagierten die Wirbelbogen des Zervikalbereiches am Tag VIII+18 ebenfalls sehr sensibel und wiesen auch am Tag IX+6 einen zweiten Sensibilitätsanstieg auf. Ein dritter Sensibilitätsanstieg am Tag XI war nicht deutlich ausgeprägt.

An den Tagen VIII bis IX+6 und XI waren Blockbildungen im Halsbereich überwiegend in den Segmenten 4 und 5 aufgetreten. Somit waren sie im Vergleich zu Blockbildungen der Wirbelkörper geringfügig nach kaudal verschoben.

Im Gegensatz dazu lag das Sensibilitätsmaximum des Thorakalbereiches am Tag VIII+18, an dem ein ähnlicher sprunghafter Anstieg von Blockbildungen in der Brustwirbelsäule wie bei den Wirbelkörpern registriert werden konnte, um ca zwei Segmente weiter kranial. Angedeutet war dieses Verhalten auch noch am Tag IX. Dementsprechend wurden der Lumbalbereich erst später am Tag IX und der Sakralbereich am Tag IX+6 von diesem Fehlbildungstyp erfaßt. Im letztgenannten Stadium lag das Störungsmaximum jedoch nicht wie bei den Wirbelkörpern im oberen Lumbalbereich. Statt dessen waren Zervikal-, mittlerer Thorakal- und oberer Lumbalbereich in etwa gleicher Häufigkeit betroffen. Zugleich konnte die bereits bei den Wirbelkörpern beschriebene konstante Störanfälligkeit von Thorakalsegmenten hier ca 12 Stunden früher beobachtet werden. Diese lag bei den Wirbelkörpern um Segment 18, bei den Wirbelbogen aber um Segment 13. Ein erneuter Sensibilitätsanstieg, der bei den Wirbelkörpern am Tag XI zumindest angedeutet war, zeigte sich dabei jedoch nicht. Die beiden letzten Versuchsreihen der sensiblen Phase brachten keine zusätzlichen Informationen.

An den Tagen IV - VI, XIII und XIV nur vereinzelt gefundene Blockbildungen waren in der Halswirbelsäule lokalisiert. Ähnlich der Verteilung von Blockbildungen im Wirbelkörperbereich war im Bereich der Wirbelbogen nur in 4 von 1 316 Fällen das erste Segment betroffen (Tag VII, VIII, XI, XII).

Hypoplasien der Wirbelbogen wurden im Vergleich zu den bisher beschriebenen Fehlbildungstypen im Zervikalbereich viel seltener registriert. Demzufolge konnten auch keine mehrfachen Sensibilitätsanstiege beobachtet werden. Ein bevorzugtes Auftreten in bestimmten Zervikalsegmenten wurde ebenfalls nicht deutlich. Lediglich das erste Zervikalsegment war am Tag VIII und VIII+6 im Gegensatz zur Verteilung von Blockbildungen relativ häufig von diesem Fehlbildungstyp betroffen. Im Thorakalbereich ergab sich bis einschließlich Tag IX eine ähnliche segmentale Verteilung wie für Blockbildungen.

Am Tag IX+18 zeigten sich die Auswirkungen der kranio-kaudalen Verschiebung in der Empfindlichkeit besonders deutlich: während die Halswirbelsäule nicht mehr reagierte und im Bereich der unteren Brustwirbelsäule nur noch eine geringe Anzahl von Hypoplasien registriert wurde, lag das Sensibilitätsmaximum im Lumbalbereich.

Außerhalb der sensiblen Phase am Tag XII aufgetretene Hypoplasien betrafen wie in der Kontrollreihe Hals- und Brustwirbelsäule.

Die segmentale Verteilung von Aplasien stimmte weitgehend mit der von Hypoplasien überein, soweit ein Vergleich bei dieser relativ niedrigen Apasierate möglich war. Darüber hinaus war die besondere Empfindlichkeit des Zervikalbereiches am Tag VIII+6 deutlicher als bei Hypoplasien ausgeprägt. Im Sakralbereich konnte dieser Mißbildungstyp nie beobachtet werden.

3. SENSIBLE PHASEN VON ACHSENSKELETTMISSBILDUNGEN NACH EINMALIGER APPLIKATION VON 10 mg/kg KG FCdR i. p. BEIM MÄUSEINZUCHTSTAMM C57Bl/10JFfm AN DEN TAGEN IV - XIV DER GRAVIDITÄT

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 5 und Abb. 10.

Tab. 6 zeigt die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen können Tab. 7 a - f und Abb. 11 entnommen werden.

3.1 ÜBERSICHT

Es wurden die gleichen Mißbildungstypen in ähnlicher Verteilung wie beim Stamm C57Bl/6 beobachtet. Weiterhin zeigte sich die gleiche abnehmende Sensibilität von Wirbelkörpern zu Wirbelbogen und zu Rippen mit Ausnahme der auch bei C57Bl/6 gemachten Feststellung, daß am Tag VIII+18 bis IX Rippenschädigungen noch häufiger als Wirbelbogenmißbildungen waren. Die für die verschiedenen Mißbildungstypen unterschiedlich langen sensiblen Phasen stimmten hinsichtlich ihrer Ausdehnung mit entsprechenden des zuvor beschriebenen Stammes weitgehend überein. Unterschiede ergaben sich jedoch in bezug auf die Häufigkeit einzelner Fehlbildungstypen und die Lokalisation bzw. Ausdehnung der Sensibilitätsmaxima, worauf weiter unten eingegangen wird.

Rechts-Links-Unterschiede konnten unter Berücksichtigung aller Mißbildungstypen auch bei diesem Stamm nicht nachgewiesen werden.

3.1.1 WIRBELKÖRPER

Wie beim Stamm C57Bl/6 waren die im Bereich der Wirbelkörper bevorzugt aufgetretenen Dysplasien, partiellen und totalen Blockbildungen und medianen sagittalen Spaltbildungen im Vergleich zu hypoplastischen und aplastischen Wirbelkörperbereichen und gegenüber entsprechenden Störungen der Wirbelbogen signifikant erhöht.

Die bereits erwähnten Unterschiede zwischen den beiden Mäuseinzuchtstämmen hinsichtlich der Frequenz ihrer Fehlbildungstypen und der Ausdehnung der Sensibilitätsmaxima ließen sich in diesem Achsenskelettbereich insbesondere bei Blockbildungen gut beobachten (s. Abb. 10): während die Blockbildungsrate beim Stamm C57Bl/6 relativ steil anstieg bis zu ihrem Maximum am Tag IX+6 und danach ebenso steil abfiel, reagierten die Versuchstiere des Stammes C57Bl/10 über einen längeren Zeitraum weitgehend uniform. Dadurch lagen im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Stamm C57Bl/6 hier bereits am Tag VIII+18 und auch noch am Tag X zusätzliche Sensibilitätsmaxima vor, während das auch bei diesem Stamm registrierte Maximum am Tag IX+6 nicht die gleiche Höhe wie beim Stamm C57Bl/6 erreichte. Ähnliche Unterschiede in der Verteilung konnten bei Dysplasien und Spaltbildungen festgestellt werden, nicht aber bei Hypoplasien und Aplasien, da diese Mißbildungstypen in diesem Achsenskelettbereich lediglich in geringer Anzahl aufgetreten waren.

3.1.2 WIRBELBOGEN

In diesem Achsenskelettbereich zeigten sich hinsichtlich Frequenz, Ausdehnung der sensiblen Phasen und Lokalisation der Sensibilitätsmaxima viel geringere Abweichungen von den beim Stamm C57Bl/6 erhobenen Befunden als beim Vergleich der Wirbelkörper.

Auch hier standen Blockbildungen im Vordergrund, deren sensible Phase bei diesem Stamm aber nur bis Tag XI reichte. Wie beim Stamm C57Bl/6 folgten Hypoplasien und Aplasien in deutlichem Abstand. Sie lagen in einer besonders sensiblen Phase um Tag IX ebenfalls signifikant über entsprechenden Störungen der Wirbelkörper.

Dysplasien und Spaltbildungen waren wie beim Stamm C57Bl/6 in diesem Achsenskelettbereich nur vereinzelt aufgetreten.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Mißbildungstypen auf die verschiedenen Wirbelbogenabschnitte wurden die beim Stamm C57Bl/6 teilweise nur angedeuteten speziellen Verteilungsmuster noch deutlicher.

Dementsprechend waren Blockbildungen während ihrer gesamten

sensiblen Phase in dorsalen Wirbelbogenabschnitten signifikant am häufigsten. In den ausgeprägt sensiblen Stadien von Tag VIII+18 bis IX+6 waren sogar durchschnittlich 80 % (73 - 84 %) gegenüber 75 % (61 - 78 %) beim Stamm C57Bl/6 in dorsalen Wirbelbogenbereichen lokalisiert. Lediglich 9 % (7 - 12 %) entfielen auf wirbelkörpernahe und 11 % (7 - 15 %) auf laterale Abschnitte.

Für Hypoplasien konnte wie beim Stamm C57Bl/6 eine besonders sensible Phase zwischen Tag VIII+18 und Tag IX+18 abgegrenzt werden. In diesem Zeitraum waren nicht nur wie bei C57Bl/6 wirbelkörpernahe Abschnitte zu durchschnittlich 45 % (39 - 50 %) signifikant bevorzugt, sondern durchgehend auch dorsale Bereiche zu durchschnittlich 43 % (37 - 49 %), die in den vorangegangenen Versuchsreihen erst am Tag IX+18 in etwa gleich häufig wie in wirbelkörpernahen Abschnitten waren. Auf laterale Abschnitte entfielen ähnlich wie beim Stamm C57Bl/6 lediglich durchschnittlich 12 % (9 - 13 %).

Bei der Verteilung der Aplasien ergaben sich weitere Übereinstimmungen. Dementsprechend war dieser Fehlbildungstyp zu durchschnittlich 42 % (34 - 48 %) auf wirbelkörpernahe und zu ca 40 % (39 - 41 %) auf laterale Abschnitte ohne signifikante Unterschiede in den einzelnen Versuchsreihen verteilt. Dorsale Bereiche waren mit ca 18 % (13 - 25 %) ebenfalls signifikant geringer betroffen.

3.1.3 RIPPEN

In diesem Achsenskelettbereich ließen sich im Vergleich zum Stamm C57Bl/6 für Fusionen, synostotische Brückenbildungen und totale Aplasien um etwa 12 Stunden längere und in jüngere Schwangerschaftsstadien vorverlegte sensible Phasen abgrenzen. Somit wurden 11 % der Rippenfehlbildungen beim Stamm C57Bl/10 bereits am Tag VIII+6 hervorgerufen. 85 % waren jedoch ähnlich wie beim Stamm C57Bl/6 in dem kurzen Zeitraum von Tag VIII+18 bis IX+6 entstanden. Geringfügige Unterschiede zwischen beiden Mäuseinzuchtstämmen hinsichtlich der Frequenz einzelner Mißbildungen konnten vereinzelt beobachtet werden und zeigten sich überwiegend bei Fusionen und synostotischen Brückenbildungen, die hier etwas häufiger waren.

Wie beim Stamm C57Bl/6 nahm die Frequenz der Rippenfehlbildungen von distal nach proximal zu.

3.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Mißbildungstypen konnten im Bereich der Wirbelkörper und -bogen im Prinzip die gleichen Befunde wie beim Stamm C57Bl/6 erhoben werden.

Dabei handelte es sich um die bereits erwähnte unterschiedliche Sensibilität der einzelnen Achsenskelettbereiche, die kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität parallel der voranschreitenden intrauterinen Entwicklung, die genetische Sensibilität des Zervikalbereiches, die Stabilität des ersten Zervikalsegmentes gegenüber Blockbildungen sowie seine Sensibilität gegenüber Spaltbildungen und Dysplasien, das konstante Auftreten von Blockbildungen im Bereich der Wirbelkörper um die Segmente 3 und 18, im Bereich der Wirbelbogen um die Segmente 5 und 13, die gegenüber Blockbildungen geringere Stabilität des zerviko-thorakalen und thorako-lumbalen Übergangsbereiches und die anhand der Verteilung von Blockbildungen gemachte Beobachtung mehrmaliger Sensibilitätsschwankungen insbesondere in der Halswirbelsäule, die bei diesem Stamm im Wirbelkörperbereich noch deutlicher waren als beim Stamm C57Bl/6, im Wirbelbogenbereich jedoch wie bei den vorangegangenen Versuchsreihen weniger offensichtlich wurden.

3.2 EINZELERGEBNISSE

3.2.1 WIRBELKÖRPER

Blockbildungen waren in diesem Achsenskelettbereich ebenfalls am häufigsten. Ihre Summe aus allen Versuchsreihen lag mit 59,2 % geringfügig unter dem Vergleichswert des Stammes C57Bl/6 (66,8 %), jedoch blieb ihre Relation zu allen Wirbelsäulenmißbildungen mit 40,6 % gegenüber 39,6 % in den vorangegangenen Versuchsreihen in etwa erhalten. Da auch die sensible Phase gleich lang war, bestand der einzige Unterschied zu den beim Stamm C57Bl/6 erzielten Ergebnissen hier in einer weitgehend uniformen Reaktion hinsichtlich dieses Mißbildungstyps,

so daß im Bereich maximaler Sensibilität (Tag VIII+18 bis X) nur geringfügig über dieses Niveau erhöhte Sensibilitätsmaxima (max.: $p < 0,1$) festgestellt werden konnten (Tag VIII+18, IX+6, X).

Die Summe aller registrierten Hypoplasien war während der gleichen sensiblen Phase von Tag VIII bis IX+18 mit 3,3 % etwas geringer als beim Stamm C57Bl/6, ihr prozentualer Anteil an allen Wirbelsäulenmißbildungen blieb aber ebenfalls recht konstant (2,5 : 2,3 %). Übereinstimmende Werte lagen an den Tagen VIII+6 bis X vor, die beim Stamm C57Bl/10 sogar deutlich als Maximum abgesetzt waren.

Für Aplasien ergaben sich bis auf eine geringfügige Verkürzung ihrer sensiblen Phase (Tag VIII - IX) keine stärkeren Abweichungen von den beim Stamm C57Bl/6 erhobenen Befunden. Dysplasien wurden mit insgesamt 43,8 % ebenfalls in etwas geringerer Anzahl als beim Stamm C57Bl/6 (49,5 %) beobachtet. Ihr Anteil an allen Wirbelsäulenmißbildungen veränderte sich jedoch nicht wesentlich (29,3 : 30,1 %). Ihr Sensibilitätsmaximum begann ähnlich wie bei Blockbildungen im Vergleich zum Stamm C57Bl/6 etwas früher (Tag VIII+6 bis IX+6), war aber etwas geringer ausgeprägt. Im übrigen bestanden keine weiteren Unterschiede.

Der prozentuale Anteil von Spaltbildungen, deren Frequenz hier geringfügig niedriger war als beim Stamm C57Bl/6, änderte sich ebenfalls kaum (12,1 : 11,3 %). Insgesamt gesehen ergaben sich für diesen Mißbildungstyp in etwa die gleichen Verhältnisse wie in den vorangegangenen Versuchsreihen.

Nicht analysierbare Wirbelkörperabschnitte traten vereinzelt an den Tagen VIII+6 und IX auf.

An den Tagen VIII und IX+18 wurden jeweils drei typische Keilwirbel gefunden.

3.2.2 WIRBELBOGEN

Die Wirbelbogen reagierten wie beim Stamm C57Bl/6 hinsichtlich Blockbildungen, die ebenfalls in diesem Achsenskelettbereich dominierten, weniger sensibel als die Wirbelkörper. Ihre sensible Phase von Tag VII - XI war hier etwas kürzer als in den vorangegangenen Versuchsreihen, was unter anderem

dazu beitrug, daß dieser Mißbildungstyp beim Stamm C57Bl/10 mit insgesamt 12,4 % weniger häufig als beim Stamm C57Bl/6 (16,3 %) registriert werden konnte. Die Relation zu allen Wirbelsäulenmißbildungen änderte sich aber wie im Bereich der Wirbelkörper kaum (9,7 : 8,5 %).

Ein eindeutiges Sensibilitätsmaximum konnte am Tag VII+18 festgestellt werden und war somit im Vergleich zu dem beim Stamm C57Bl/6 (Tag IX+6) etwas früher ausgeprägt. Dieses Verhalten entsprach den bereits im Wirbelkörperbereich gemachten Beobachtungen.

Die sensible Phase für Hypoplasien, die wie beim zuvor beschriebenen Stamm in deutlichem Abstand folgten, erstreckte sich in diesem Achsenskelettbereich von Tag VIII - X mit einem eindeutigen Maximum am Tag IX, war also im Vergleich zu der hypoplastischer Wirbelkörper (Tag VIII bis IX+18) um etwa 6 Stunden ausgedehnter. Darüber hinaus lag die Rate hypoplastischer Wirbelbogenabschnitte an den Tagen IX, IX+6 und X signifikant über entsprechenden Werten der Wirbelkörper, während beim Stamm C57Bl/6 lediglich für Tag VIII+18 signifikant höhere Werte nachgewiesen werden konnten. Die sensible Phase in den vorangegangenen Versuchsreihen (Tag VII - X) hatte aber einen Tag früher begonnen, und das Maximum umfaßte einen breiteren Bereich, so daß letztlich keine wesentlichen Unterschiede in der Gesamthäufigkeit zwischen beiden Mäuseinzuchtstämmen vorlagen (5,9 : 5,6 % entsprechend 3,5 : 3,8 % Anteil an allen Wirbelsäulenmißbildungen).

Aplasien einzelner Wirbelbogenabschnitte wurden während einer um ca 24 Stunden vorgerückten längeren sensiblen Phase als Hypoplasien hervorgerufen. Ihre Ausdehnung entsprach somit den beim Stamm C57Bl/6 ermittelten Verhältnissen.

Im Gegensatz zu dem hier eng umschriebenen Sensibilitätsmaximum am Tag VIII+18, das im Vergleich zu Hypoplasien etwa 6 Stunden früher ausgeprägt war, konnte beim Stamm C57Bl/6 ein etwas breiteres Maximum beobachtet werden (Tag VIII+6 bis IX+6). Größere Frequenzabweichungen ergaben sich dadurch aber nicht (2,1 : 3,5 % entsprechend einem Anteil von 2,1 : 2,4 % an allen Wirbelsäulenmißbildungen).

Anhand der hier allerdings lediglich von Tag VIII+18 bis IX+6 signifikant über der im Wirbelkörperbereich liegenden Aplasie-

rate und der ebenfalls längeren sensiblen Phase zeigte sich auch beim Stamm C57Bl/10, daß die Wirbelbogen hinsichtlich dieses Mißbildungstyps sensibler als die Wirbelkörper reagierten.

Die sensible Phase für Dysplasien war hier von Tag VIII+18 bis IX+6 noch kürzer als beim Stamm C57Bl/6. Weitere Abweichungen ergaben sich nicht.

Signifikant über dem Kontrollniveau liegende Spaltbildungen wurden an den Tagen VIII und X noch seltener als in den vorangegangenen Versuchsreihen beobachtet.

In den Stadien VIII und VIII+6 konnten einzelne nicht analysierbare Wirbelbogenabschnitte in signifikanter Höhe registriert werden.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten (s. Tab. 6) ergaben sich ähnliche spezielle Verteilungsmuster wie beim Stamm C57Bl/6. Dementsprechend dominierten Blockbildungen ebenfalls in dorsalen Wirbelbogenabschnitten. Dieses Verhalten erwies sich wie in den vorangegangenen Versuchsreihen im gesamten sensiblen Bereich (Tag VII - XI) als signifikant.

Abweichend von den beim Stamm C57Bl/6 gemachten Beobachtungen bestanden keine signifikanten Frequenzunterschiede zwischen Blockbildungen wirbelkörpernaher und lateraler Bereiche, die auch hier in weit geringerer Häufigkeit folgten. Darüber hinaus war die sensible Phase für Blockbildungen in lateralen Wirbelbogenbereichen von Tag VIII bis IX+18 etwas kürzer als beim zuvor beschriebenen Stamm. Wesentliche Frequenzunterschiede bestanden dabei aber nicht. Die sensible Phase in wirbelkörpernahen Abschnitten von Tag VIII - X war etwa gleich lang wie beim Stamm C57Bl/6, begann aber einen Tag früher. An den Tagen VIII+18 bis IX+18 lag die Blockbildungsrate hier in diesen Wirbelbogenbereichen sogar deutlich unter den Vergleichswerten des Stammes C57Bl/6.

Hypoplasien konnten wie in den vorangegangenen Versuchsreihen am häufigsten in dorsalen und noch deutlicher als beim Stamm C57Bl/6 auch in wirbelkörpernahen Bereichen beobachtet werden. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Wirbelbogenabschnitten in bezug auf Frequenz oder Ausdehnung der sensi-

blen Phasen, die hier etwas später als beim Stamm C57Bl/6 begannen (Tag VII - X), ergaben sich nicht. In lateralen Abschnitten war die Hypoplasierate wie beim zuvor beschriebenen Stamm am niedrigsten, obwohl sich ihre sensible Phase über einen gleich langen Zeitraum erstreckte. Wie beim Stamm C57Bl/6 erwiesen sich diese Unterschiede von Tag VIII+18 bis IX+18 als signifikant.

Aplasien traten wie in den vorangegangenen Versuchsreihen bevorzugt in lateralen und wirbelkörpernahen Bereichen auf. Signifikante Frequenzunterschiede ließen sich ebenfalls nicht ermitteln. Ebenso stimmten sie in der Länge ihrer sensiblen Phasen überein, die sich aber hier lediglich von Tag VII bis IX+6 erstreckten. Signifikante Unterschiede zu dorsalen Wirbelbogenabschnitten, die wie beim Stamm C57Bl/6 hinsichtlich dieses Mißbildungstyps nicht nur etwa 24 Stunden später, sondern auch deutlich schwächer reagierten, konnten wie beim zuvor beschriebenen Stamm von Tag VIII+18 bis IX+6 registriert werden.

Für signifikant über dem Kontrollniveau liegende Dysplasien und Spaltbildungen ergaben sich ähnliche Verhältnisse wie in den vorangegangenen Versuchsreihen.

Die hier im Gegensatz zum Stamm C57Bl/6 an den Tagen VIII und VIII+6 beobachteten nicht analysierbaren Wirbelbogenabschnitte ließen keine eindeutig bevorzugte Lokalisation erkennen.

3.2.3 RIPPEN

Wie beim Stamm C57Bl/6 standen Fusionen unterschiedlicher Ausdehnung und Lokalisation im Vordergrund. Ihre sensible Phase von Tag VIII+6 bis X war hier jedoch ausgedehnter. Zudem war ihre Frequenz während des gleichen Sensibilitätsmaximums an den Tagen VIII+18 und IX etwas höher, so daß diese Rippenmißbildungen beim Stamm C57Bl/10 geringfügig häufiger waren. Auch synostotische Brückenbildungen waren etwas häufiger als in den vorangegangenen Versuchsreihen von Tag VIII+6 bis IX aufgetreten.

Aplasien proximaler Rippenabschnitte, die wie beim Stamm C57Bl/6 als zweithäufigster Mißbildungstyp registriert wurden,

waren hier während einer etwas kürzeren sensiblen Phase von Tag VIII+18 bis IX+6 entstanden, zeigten aber ansonsten keine größeren Abweichungen.

Aplasien distaler Rippenabschnitte waren noch seltener als in den zuvor beschriebenen Versuchsreihen und lagen lediglich am Tag VIII+18 signifikant über dem Kontrollniveau.

Die sensible Phase für totale Aplasien begann im Vergleich zum Stamm C57Bl/6 zwar etwas früher, war aber lediglich auf die Stadien VIII+6 und VIII+18 beschränkt. Weitere Unterschiede ergaben sich nicht.

Die unter Dysplasien zusammengefaßten Rippenmißbildungen waren etwas seltener als beim Stamm C57Bl/6. Zusätzlich war ihre sensible Phase von Tag VIII+18 bis IX kürzer als in den vorangegangenen Versuchsreihen.

Die Häufigkeit mehrfach betroffener Rippen zeigte sich wie beim Stamm C57Bl/6 mit dem Maximum der Rippenschädigungen an den Tagen VIII+18 und IX korreliert.

3.2.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Die hier gemachten Beobachtungen ähnelten denen beim Stamm C57Bl/6. Kleinere, überwiegend frequenzbedingte Abweichungen werden in Ergänzung zu den bereits in der Übersicht beschriebenen Übereinstimmungen durch Abb. 11 und Tab. 7 a - f deutlich. Deshalb kann hier auf eine weitere eingehende Beschreibung verzichtet werden.

4. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN BEI ACHSENSKELETTMISS- BILDUNGEN NACH APPLIKATION VON FCdR BEIM MÄUSE- INZUCHTSTAMM C57Bl/6JHanFfm AM TAG VIII DER GRAVIDITÄT (0,156 - 10 mg/kg KG FCdR i. p.)

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 8 und Abb. 17. Tab. 9 zeigt die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen können Tab. 10 a - f und Abb. 12 entnommen werden.

4.1 ÜBERSICHT

Bei diesen Versuchsreihen konnten im Prinzip ähnliche Beobachtungen wie bei den zuvor beschriebenen Versuchsreihen mit den Mäuseinzuchtstämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 gemacht werden. Auch hier zeigte sich die gleiche abgestufte Sensibilität des Achsenskeletts. Rippenmißbildungen fehlten an diesem Tag entsprechend den bei C57Bl/6 und C57Bl/10 nach 10 mg FCdR erhobenen Befunden nahezu vollständig. Darüber hinaus wurden die gleichen Fehlbildungstypen wie in den vorangegangenen Versuchsreihen beobachtet.

Bei einigen Mißbildungen konnten keine Dosis-Wirkungsbeziehungen nachgewiesen werden. Sie lagen in allen Versuchsreihen nicht einmal über dem Kontrollniveau (Dysplasien und Spaltbildungen der Wirbelbogen). Andere hingegen ließen lediglich geringe Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen. Sie waren zwar über den Kontrollwert angestiegen, zeigten aber keine weiteren signifikanten Anstiege (Hypoplasien und Aplasien der Wirbelkörper, Hypoplasien der Wirbelbogen. Ausgeprägte Dosis-Wirkungsbeziehungen, d. h. mehrmalige signifikante Anstiege, konnten bei Blockbildungen und Dysplasien der Wirbelkörper und bei Blockbildungen und Aplasien der Wirbelbogen beobachtet werden. Im einzelnen gibt darüber Abb. 17 Aufschluß.

Die Dominanz bestimmter Mißbildungstypen in den verschiedenen Achsenskelettbereichen, wie sie während ausgeprägt sensibler Phasen bei C57Bl/6 und C57Bl/10 gefunden wurde, war ebenfalls nur bei einigen Fehlbildungen erkennbar (Dysplasien, Blockbildungen, Spaltbildungen). Sie zeigte sich in diesen Fällen

bereits ab niedrigster Dosisstufe, verstärkte sich aber mit zunehmender Dosishöhe nicht immer deutlich (Dysplasien, Spaltbildungen).

Somit ähnelten die Verteilungsmuster bei niedrigen Dosisstufen, teils - wie bereits erwähnt - durch insgesamt relativ niedrige Frequenz, teils noch durch Fehlen von Mißbildungstypen bestimmt, im Prinzip denen in weniger sensiblen Entwicklungsstadien bei C57Bl/6 und C57Bl/10. Mit zunehmender Dosishöhe ließ sich jedoch immer mehr Ähnlichkeit mit Verteilungsmustern während ausgeprägt sensibler Phasen der vorgenannten Stämme erkennen.

Signifikante Links-Rechts-Unterschiede konnten hier wie auch in allen folgenden Versuchsreihen bei keiner Dosisstufe ermittelt werden.

4.1.1 WIRBELKÖRPER

In den Wirbelkörpern konnten bereits ab niedrigster Dosisstufe signifikante Werte für partielle und totale Blockbildungen sowie für Dysplasien in etwa gleicher Häufigkeit und für mediane sagittale Spaltbildungen registriert werden, die in geringerer Anzahl folgten. Wie bei den zuvor beschriebenen Versuchsreihen war die Rate dieser Fehlbildungstypen gegenüber den entsprechenden Störungen der Wirbelbogenreihe signifikant erhöht. Dieses Verhalten zeigte sich insbesondere bei Blockbildungen, die bereits ab niedrigster Dosisstufe signifikant über den entsprechenden Werten der Wirbelbogen lagen und mit steigender Dosis eine immer deutlichere Frequenzzunahme erkennen ließen. Die Dominanz von Dysplasien hingegen verstärkte sich lediglich bis zu einer bestimmten Dosishöhe, während Spaltbildungen zu diesem Zeitpunkt mit steigender Dosierung noch keinerlei Zuwachs erfuhren.

Hypoplastische und aplastische Wirbelkörperbereiche traten überwiegend erst bei relativ hohen Dosisstufen in nur geringer Anzahl auf und ließen bis auf ihre signifikante Erhöhung über das Kontrollniveau keine weiteren Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen.

4.1.2 WIRBELBOGEN

In den Wirbelbogen standen wie bei den zuvor beschriebenen Versuchsreihen mit C57Bl/6 und C57Bl/10 Blockbildungen, Hypoplasien und Aplasien im Vordergrund. Eine signifikant erhöhte Blockbildungs- und Hypoplasierate wurde jedoch erst bei höherer Dosierung gefunden, während Aplasien bereits ab niedrigster Dosisstufe signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht waren. In einzelnen Versuchsreihen lagen Aplasien sogar signifikant über Hypoplasien, jedoch ohne direkte Beziehung zur Dosishöhe. Ein im Vergleich zum Wirbelkörperbereich signifikant häufigeres Auftreten von Hypoplasien und Aplasien im Wirbelbogenbereich zeigte sich bei den applizierten Dosisstufen zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht.

Ebenso ergab sich bei Betrachtung der Verteilung bestimmter Mißbildungstypen auf die verschiedenen Wirbelbogenabschnitte, daß einzelne Fehlbildungstypen in diesen Versuchsreihen ein ähnliches Verteilungsmuster aufwiesen, wie zuvor für ausgeprägt störungsempfindliche Phasen bei C57Bl/6 und C57Bl/10 beschrieben. Dementsprechend traten Blockbildungen überwiegend in dorsalen, Aplasien hingegen bevorzugt in lateralen und wirbelkörpernahen Abschnitten auf. Für Hypoplasien bestand aufgrund ihrer geringen Häufigkeit noch kein eindeutiges Verteilungsmuster. Signifikante Werte konnten aber aufgrund der unter diesen Versuchsbedingungen noch geringen Dosis-Wirkungsbeziehungen zum Teil erst für die höchste Dosisstufe ermittelt werden.

4.1.3 RIPPEN

Signifikant erhöhte Rippenfehlbildungen konnten zu diesem Zeitpunkt bei keiner Dosisstufe festgestellt werden.

4.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Die in den zuvor beschriebenen Versuchsreihen mehrfach erwähnte genetische Sensibilität des Zervikalbereiches wurde auch hier bereits ab niedrigster Dosisstufe deutlich.

Die besondere Sensibilität des ersten Zervikalsegmentes hinsichtlich der Entstehung von Dysplasien und Spaltbildungen im

Wirbelkörperbereich war auch in diesen Versuchsreihen bei nahezu allen Dosisstufen ausgeprägt. Darüber hinaus traten Dysplasien im Zervikalbereich bevorzugt in den Segmenten 4 - 6 auf. Blockbildungen der Wirbelkörper und -bogen hingegen betrafen das erste Segment extrem selten. Statt dessen konnten sie überwiegend um Segment 3 registriert werden. Die gleichen Beobachtungen konnten auch bei C57Bl/6 und C57Bl/10 gemacht werden.

In den übrigen Wirbelsäulenabschnitten konnten weder eine deutliche Bevorzugung bestimmter Segmente noch Sensibilitätsmaxima festgestellt werden.

Die Stabilität des zerviko-thorakalen Übergangsbereichs war in diesen Versuchsreihen bei den einzelnen Mißbildungstypen ebenfalls unterschiedlich ausgeprägt. Während dieser Bereich in den vorangegangenen Versuchsreihen noch relativ häufig von Dysplasien und Blockbildungen betroffen worden war, zeigte er sich hier gegenüber Dysplasien bei allen Dosisstufen, besonders aber ab 2,5 mg, sehr stabil. Bei der Verteilung von Blockbildungen ließ sich zumindest noch bei niedriger Dosierung eine gewisse Stabilität erkennen, die jedoch ab 2,5 mg bei Wirbelkörpern und -bogen allmählich nachließ.

Der thorako-lumbale Übergangsbereich konnte bei der insgesamt geringen Fehlbildungsrate nicht beurteilt werden. Lumbal- und Sakralsegmente waren im Bereich der Wirbelbogen bis auf einen hypoplastischen Wirbelbogenabschnitt bei 1,25 mg bei allen Dosisstufen frei von Mißbildungen. Die Wirbelkörper wiesen im Lumbalbereich bei fast allen Dosishöhen noch Dysplasien und Blockbildungen auf, während Spaltbildungen in diesem Bereich nur ausnahmsweise bei 1,25 mg auftraten. Im Sakralbereich zeigten die Wirbelkörper bei 0,625 mg und 5 mg lediglich Blockbildungen.

Segmentverschiebungen der Empfindlichkeitsmaxima waren bei steigender Dosis nicht zu beobachten.

4.2 EINZELERGEBNISSE

4.2.1 WIRBELKÖRPER

Blockbildungen konnten neben Dysplasien bei allen Dosisstufen

am häufigsten beobachtet werden. Bereits bei der niedrigsten Dosis von 0,156 mg war die Blockbildungsrate signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht (Abb. 17). Ein erneuter signifikanter Anstieg konnte bei Erhöhung der Dosis auf 1,25 mg beobachtet werden. In den folgenden Versuchsreihen nahm die Frequenz dieses Mißbildungstyps gleichmäßig zu. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosisstufen konnte jedoch wegen des flachen Kurvenlaufs nicht festgestellt werden. Eine Signifikanz ergab sich jedoch bei Gegenüberstellung der nach 1,25 mg und 10 mg aufgetretenen Blockbildungen.

Die Frequenz von Hypoplasien lag bis einschließlich 0,625 mg im Bereich des Kontrollwertes. Eine Verdoppelung der Dosis auf 1,25 mg ließ die Häufigkeit dieses Fehlbildungstyps erstmalig signifikant ansteigen. Der gefundene Wert lag in dieser Versuchsreihe sogar signifikant über dem Vergleichswert der Wirbelbogenreihe. Weitere Dosiserhöhungen brachten jedoch keine signifikanten Steigerungen mit sich.

Aplasien zeigten keine eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehungen. Über dem Kontrollniveau liegende Werte konnten bei 0,156 mg, 2,5 mg und 5 mg registriert werden.

Dysplasien waren wie Blockbildungen bereits bei 0,156 mg signifikant häufiger als in der Kontrollreihe. Signifikante Unterschiede zu Blockbildungen konnten für die Dosisstufen 0,156 mg und 5 mg bestimmt werden, bei denen Dysplasien überwogen. Signifikante Anstiege in der Frequenz dieses Mißbildungstyps waren bei 1,25 mg und 5 mg zu verzeichnen. Eine weitere Dosiserhöhung auf 10 mg ließ die Dysplasierate jedoch signifikant abfallen.

Spaltbildungen waren bereits bei 0,156 mg signifikant häufiger als in der Kontrollreihe, jedoch konnten ähnlich wie bei Blockbildungen wegen des nur flachen Kurvenverlaufs keine weiteren eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehungen festgestellt werden. Signifikant erhöhte nicht analysierbare Wirbelkörperbereiche traten sporadisch bei einer Dosis von 0,625 mg auf.

4.2.2 WIRBELBOGEN

Blockbildungen waren im Wirbelbogenbereich zwar am häufigsten, traten aber bei allen Dosisstufen in einem signifikant geringeren Prozentsatz als im Wirbelkörperbereich auf. Dementspre-

chend lagen sie erst bei 0,312 mg signifikant über dem Kontrollwert (Abb. 17). Erneute signifikante Anstiege ergaben sich bei Dosiserhöhungen auf 0,625 mg und 5 mg.

Hypoplasien waren bei 0,625 mg erstmalig signifikant erhöht. Darüber hinaus konnten wegen der geringen Häufigkeit dieses Fehlbildungstyps keine weiteren eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehungen ermittelt werden.

Aplasien, die in ihrer Häufigkeit nach Blockbildungen an zweiter Stelle folgten, lagen bereits bei der niedrigsten Dosis von 0,156 mg signifikant über dem Kontrollniveau, zeigten aber erst bei 2,5 mg einen erneuten signifikanten Anstieg. Dosiserhöhungen zogen keine weitere Zunahme der Aplasierate nach sich.

Signifikant über dem Kontrollniveau liegende Dysplasien konnten zu diesem Zeitpunkt bei keiner Dosisstufe beobachtet werden.

Spaltbildungen traten nur vereinzelt bei einer Dosishöhe von 5 mg auf.

Bei Betrachtung der Verteilung einzelner Mißbildungstypen auf die verschiedenen Wirbelbogenabschnitte (s. Tab. 9) ergaben sich folgende Besonderheiten:

Ein signifikant bevorzugtes Auftreten von Blockbildungen in dorsalen Wirbelbogenabschnitten konnte bei allen Dosisstufen nachgewiesen werden. In lateralen Wirbelbogenbereichen konnte lediglich bei der Höchstdosis von 10 mg ein signifikant über dem Kontrollniveau liegender Wert registriert werden. Ein signifikanter Unterschied zu wirbelkörpernahen Abschnitten, die in keiner Versuchsreihe signifikant erhöhte Werte aufwiesen, ergab sich jedoch nicht.

Hypoplasien zeigten zu diesem Zeitpunkt aufgrund ihrer geringen Häufigkeit bei allen Dosisstufen noch kein eindeutiges Verteilungsmuster wie in den zuvor beschriebenen Versuchsreihen. Bei der Maximaldosis vom 10 mg war jedoch ein geringfügiges Überwiegen dieses Mißbildungstyps in wirbelkörpernahen Bereichen bereits angedeutet, im Vergleich zu dorsalen Abschnitten war es sogar signifikant.

Die überwiegende Verteilung von Aplasien auf wirbelkörpernahe

und laterale Abschnitte in etwa gleicher Häufigkeit war trotz geringer Anzahl dieses Mißbildungstyps bereits ab einer Dosis-
höhe von 0,625 mg signifikant und stimmte gut mit den vorher-
gehenden Versuchsreihen überein.

4.2.3 RIPPEN

Rippenmißbildungen traten zu diesem Zeitpunkt nur sporadisch ohne jegliche Dosis-Wirkungsbeziehung auf. Alle Werte bewegten sich im Kontrollniveau.

4.2.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper (s. Tab. 10 a - c) konnten neben den bereits in der Übersicht beschriebenen Verteilungsverhältnissen weitere Befunde erhoben werden, die teilweise mit den Ergebnissen der vorangegangenen Versuchsreihen übereinstimmten.

So traten Blockbildungen im Bereich der Halswirbelsäule gleichfalls bevorzugt um Segment 3 auf. Dieses Verhalten zeigte sich besonders deutlich von 1,25 mg bis 10 mg. Eine Dosisabhängigkeit für das erstmalige Auftreten dieses Mißbildungstyps in den übrigen Wirbelsäulenbereichen konnte nicht ermittelt werden.

Dysplasien betrafen ab 2,5 mg ähnlich wie in den zuvor beschriebenen Versuchsreihen überwiegend den unteren Zervikalbereich (Segment 4 - 6), waren aber auch bei allen Dosisstufen - wie bereits erwähnt - auffallend häufig im ersten Segment lokalisiert. Bei einer Dosis von 5 mg konnte ein sprunghafter Anstieg der Dysplasierate im Thorakalbereich beobachtet werden. Weitere Dosis-Wirkungsbeziehungen ließen sich weder in diesem noch in den folgenden Wirbelsäulenabschnitten nachweisen.

Spaltbildungen wiesen kein Sensibilitätsmaximum auf. Lediglich das erste Zervikalsegment war mit Ausnahme der Versuchsreihe 5 mg recht konstant von diesem Fehlbildungstyp betroffen.

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelbogen (s. Tab. 10 d - f)

ergaben sich die im folgenden beschriebenen Besonderheiten:

Blockbildungen der Wirbelbogen waren bei allen Dosisstufen überwiegend im Zervikalbereich lokalisiert. Dementsprechend waren auch die im Gegensatz zu Wirbelkörpern bei den Dosisstufen 0,625 mg und 5 mg gefundenen signifikanten Steigerungen der Blockbildungsrate fast ausschließlich durch die Zunahme im Zervikalbereich bedingt. Eindeutige Maxima, die einen Vergleich zur Wirbelkörperreihe ermöglicht hätten, traten dennoch nicht deutlich hervor bzw. waren in der Versuchsreihe 5 mg nur angedeutet.

Im Thorakalbereich war dieser Mißbildungstyp in geringer Zahl vertreten und ließ wie in den Wirbelkörpern noch jegliche Dosisabhängigkeit vermissen.

Die übrigen Wirbelsäulenabschnitte wiesen keinerlei Blockbildungen auf.

Bei Hypoplasien waren aufgrund ihrer geringen Häufigkeit keine speziellen Verteilungsmuster zu erkennen. Lediglich das erste Zervikalsegment war in den Versuchsreihen 5 mg und 10 mg relativ häufig betroffen.

Auch Aplasien ließen wegen ihrer geringen Häufigkeit kein deutliches Verteilungsmuster hervortreten. Das erste Segment war aber ähnlich wie bei Hypoplasien ab 0,625 mg bis 10 mg recht häufig von diesem Fehlbildungstyp erfaßt.

5. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN BEI ACHSENSKELETTMISS- BILDUNGEN NACH APPLIKATION VON FCdR BEIM MÄUSE- INZUCHTSTAMM C57Bl/10JFfm AM TAG IX DER GRAVIDI- TÄT (0,312 - 40 mg/kg KG FCdR i. p.)

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 8 und Abb. 17. Tab. 9 zeigt die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen können Tab. 10 a - f und Abb. 13 entnommen werden.

5.1 ÜBERSICHT

Die am Tag VIII bei allen Dosisstufen anhand der Summen der Einzelmißbildungen beobachtete abgestufte Sensibilität der einzelnen Achsenskelettbereiche zueinander ließ sich in diesen Versuchsreihen bei höherer Dosierung nur beim Vergleich der Wirbelkörper mit den Wirbelbogen finden. Die Rippen waren entsprechend der an diesem Tag besonders hohen Sensibilität ihrer Anlagenbereiche mit zunehmender Dosishöhe sogar stärker als die Wirbelbogen betroffen, wie bereits bei C57Bl/6 und C57Bl/10 für ausgeprägt sensible Phasen (VIII+18, IX) beschrieben.

Unterschiede in der Gesamtmißbildungsrate ergaben sich beim Vergleich mit Tag VIII (Kap. 4) bis einschließlich 2,5 mg nicht, obwohl aus den vorhergehenden Versuchsreihen mit C57Bl/6 (Kap. 2) und C57Bl/10 (Kap. 3) hervorging, daß die Sensibilität der Achsenskelettanlagen um den Tag IX am größten war. Im Bereich der Wirbelkörper lagen einzelne Fehlbildungen sogar noch unter den Vergleichswerten am Tag VIII. Die stärkere Sensibilität am Tag IX wurde erst ab 5 mg deutlich, bei der die Gesamtmißbildungsraten der einzelnen Achsenskelettbereiche sprunghaft auf derart große Höhen anstiegen, die am Tag VIII auch bei höchster Dosisstufe nicht erreicht wurden. Zudem zeigten weniger häufige Mißbildungen, wie mediane sagittale Spaltbildungen der Wirbelkörper und Hypoplasien und Aplasien der Wirbelbogen, bei 5 mg die ersten deutlichen Dosis-Wirkungsbeziehungen nach Erhöhung über das Kontrollniveau.

Die in den einzelnen Achsenskelettbereichen ansonsten nur in ganz geringer Zahl aufgetretenen Mißbildungstypen - Hypoplasien und Aplasien im Bereich der Wirbelkörper, Dysplasien und Spaltbildungen im Bereich der Wirbelbogen - lagen bei dieser Dosis erstmalig über dem Kontrollniveau, so daß insgesamt gesehen Dosis-Wirkungsbeziehungen am Tag IX für alle registrierten Fehlbildungstypen nachgewiesen werden konnten. Dosisabhängige Unterschiede zu den am Tag VIII erzielten Ergebnissen können somit am Tag IX erst ab 5 mg erwartet werden.

Die deutlichsten Dosis-Wirkungsbeziehungen ließen sich ab erwähntem sprunghaften Anstieg der Gesamtmißbildungsrate nach 5 mg bei den ohnehin dominierenden Blockbildungen und Dysplasien erkennen. Ihre Dominanz war wie am Tag VIII bereits ab niedrigster Dosis zu erkennen, verstärkte sich aber im Gegensatz zu den am Tag VIII gemachten Beobachtungen zunehmend durch nahezu immer zu verzeichnende signifikante Anstiege nach jeder Dosiserhöhung. Dabei zeigten sich jedoch zusätzliche Verschiebungen in der Relation der einzelnen Fehlbildungstypen zueinander mit zunehmender Dosishöhe. So wurde die Steigerungsrate von Dysplasien in dem Maße geringer, wie sich Blockbildungen in den Vordergrund schoben. Dadurch ergab sich eine Parallelität zu den bei C57Bl/6 und C57Bl/10 (Kap. 2 u. 3) mit zunehmendem Anstieg der Blockbildungsrate immer flacher werdenden Verteilungskurven von Dysplasien. Am Tag VIII (Kap. 4) konnten diese Beobachtungen bei Dosisstufen von weniger als 10 mg nicht gemacht werden.

5.1.1 WIRBELKÖRPER

Signifikant erhöhte partielle und totale Blockbildungen, Dysplasien und Spaltbildungen, die hier ebenfalls signifikant über entsprechenden Fehlbildungen der Wirbelbogen lagen, konnten wie am Tag VIII bereits ab niedrigster Dosisstufe ermittelt werden. Blockbildungen und Dysplasien waren bei den niedrigsten Dosisstufen in etwa gleich häufig und stiegen nach nahezu jeder Dosiserhöhung jeweils signifikant an. Mit zunehmender Dosissteigerung trat jedoch - wie bereits erwähnt - eine allmähliche Verschiebung zugunsten der Blockbildungsrate ein, so daß Blockbildungen bei der höchsten Dosis signifikant

häufiger waren. Dadurch war ihre Dominanz nicht nur gegenüber Mißbildungen der Wirbelbogen in besonderem Maße verstärkt, sondern auch gegenüber den übrigen Mißbildungen im Wirbelkörperbereich.

Mediane sagittale Spaltbildungen erfuhren im Gegensatz zu Tag VIII in diesen Versuchsreihen ebenfalls eine Verstärkung ihrer Dominanz. Hypoplasien und Aplasien, die in diesem Achsenskelettbereich nur sehr selten waren, lagen im Vergleich zu Tag VIII jeweils erst bei der nächsthöheren Dosisstufe signifikant über dem Kontrollniveau, ließen aber in den folgenden Versuchsreihen ausgeprägtere Dosis-Wirkungsbeziehungen als am Tag VIII erkennen.

5.1.2 WIRBELBOGEN

Wie bei den zuvor beschriebenen Versuchsreihen standen Blockbildungen, Hypoplasien und Aplasien in diesem Achsenskelettbereich im Vordergrund. Aufgrund der höheren Sensibilität am Tag IX waren Blockbildungen bereits nach 5 mg signifikant häufiger als nach der Höchstdosis am Tag VIII. Auch für Aplasien konnten deutlichere Dosis-Wirkungsbeziehungen als am Tag VIII ermittelt werden, so daß dieser Mißbildungstyp hier bei hohen Dosisstufen signifikant häufiger als im Wirbelkörperbereich war. Hypoplasien, die im Vergleich zu Tag VIII erst zwei Dosisstufen weiter signifikant über dem Kontrollniveau lagen, ließen im weiteren Verlauf ebenfalls stärkere Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen. Bei den höchsten Dosisstufen lag die Häufigkeit dieses Fehlbildungstyps im Gegensatz zu Tag VIII nicht nur signifikant über dem Vergleichswert der Wirbelkörperreihe, sondern auch signifikant über der Aplasierate der Wirbelbogen.

Die in diesem Achsenskelettbereich ohnehin seltenen und in den vorhergehenden Versuchsreihen nur sporadisch aufgetretenen Dysplasien und Spaltbildungen lagen zu diesem Zeitpunkt bereits ab 5 mg signifikant über dem Kontrollniveau. Dysplasien erfuhren zusätzlich eine weitere signifikante Zunahme mit ansteigender Dosierung.

Die bei C57Bl/6 und C57Bl/10 während ausgeprägt sensibler Phasen aufgetretenen spezifischen Verteilungsmuster bestimm-

ter Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten waren auch hier im Vergleich zu Tag VIII viel deutlicher und konnten entsprechend der stärkeren Sensibilität zu diesem Zeitpunkt bereits bei niedrigeren Dosisstufen beobachtet werden. So wurden in den Versuchsreihen ab 5 mg weit über 80 % der Blockbildungen in dorsalen Wirbelbogenbereichen gefunden. Die übrigen Blockbildungen entfielen zu durchschnittlich 7 bzw. 9 % auf laterale und wirbelkörpernahe Abschnitte. Hypoplasien waren zu jeweils ca 44 % in dorsalen und wirbelkörpernahen Abschnitten lokalisiert. Aplasien verteilten sich durchschnittlich zu ca 35 % auf wirbelkörpernahe und zu ca 50 % auf laterale Bereiche ohne signifikante Unterschiede in den einzelnen Versuchsreihen.

5.1.3 RIPPEN

Im Gegensatz zu Tag VIII wiesen die Rippen entsprechend der zu diesem Zeitpunkt besonders hohen Sensibilität ihrer Anlagenbereiche bereits nach 2,5 mg eine signifikant erhöhte Mißbildungsrate auf. Es handelte sich um Fusionen, die auch in den folgenden Versuchsreihen mit durchschnittlich 50 % in diesem Achsenskelettbereich dominierten. Die folgende Dosiserhöhung ließ auch die übrigen Rippenmißbildungen mit Ausnahme von totalen Aplasien, die bei allen Dosisstufen nur sporadisch aufgetreten waren, zugleich signifikant über das Kontrollniveau ansteigen. Noch höhere Dosen führten zu weiteren signifikanten Dosis-Wirkungsbeziehungen. Ab 10 mg lag die Fehlbildungsrate der Rippen mit durchschnittlich 25 % (24 - 27 %) sogar über der von durchschnittlich 17 % (16 - 19 %) in den Wirbelbogen.

5.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Im Gegensatz zu den Befunden am Tag VIII ließ sich jetzt am Tag IX mit steigender Dosis eine kranio-kaudale Verschiebung der Empfindlichkeit beobachten.

Die bei Wirbelkörpern und -bogen unterschiedlich schnelle Sensibilitätsverschiebung nach kaudal, die in den vorangegangenen Versuchsreihen (sensible Phasen, Kap. 2 u. 3) bereits an unterschiedlichen Maximaverlagerungen in beiden Achsen-

skelettbereichen zu erkennen war, wurde hier lediglich im Wirbelkörperbereich ganz deutlich. Die im Bereich der Wirbelbogen geringere Verschiebung in der Empfindlichkeit war nur durch die zunehmende Schädigung weiter kaudal gelegener Segmente angedeutet, während die ursprünglichen Maxima beibehalten und sogar verstärkt wurden.

Weiterhin zeigte sich, daß diese Segmentverschiebungen bei niedrigen Dosisstufen am größten waren und mit zunehmender Dosishöhe nachließen. Insgesamt gesehen ergab sich also an diesem Tag mit zunehmender Dosishöhe eine gewisse Parallelität zu den bei C57Bl/6 und C57Bl/10 mit zunehmender Sensibilität (Zeitabhängigkeit) gemachten Beobachtungen. Diese Parallelität wurde teilweise noch deutlicher durch weitere im folgenden beschriebene Befunde, die über die am Tag VIII gemachten Beobachtungen größtenteils hinausgingen.

So zeigte sich auch hier die genetische Sensibilität des Zervikalbereiches wieder besonders deutlich. Eine nahezu ausschließliche Lokalisation bestimmter Mißbildungen in diesem Bereich wie am Tag VIII konnte bei der zu diesem Zeitpunkt in kaudaler Richtung fortgeschrittenen Entwicklung nicht mehr registriert werden. Dementsprechend wurde die Sensibilität der Halswirbelsäule im Vergleich zu Tag VIII auch erst ab einer höheren Dosis deutlich. Die in den Versuchsreihen mit C57Bl/6 und C57Bl/10 anhand der Verteilung von Blockbildungen der Wirbelkörper und -bogen beobachteten Sensibilitätsschwankungen, von denen insbesondere der Zervikalbereich betroffen war, zeigten sich aber hier nicht deutlich. Lediglich bei Dysplasien konnten geringe Sensibilitätsschwankungen im Zervikalbereich festgestellt werden, wobei der Sensibilitätsabfall nach 40 mg nicht zuletzt auf die bei dieser Dosishöhe insgesamt reduzierte Dysplasierate zurückzuführen sein dürfte.

Das erste Zervikalsegment reagierte bezüglich Spaltbildungen bereits ab niedrigster Dosis ebenfalls auffallend sensibel. Dysplasien traten jedoch im Gegensatz zu bisherigen Beobachtungen in diesem Segment nur sehr selten auf. Sie bevorzugten wie in allen bisherigen Versuchsreihen in der Halswirbelsäule überwiegend Segment 4 - 6. Bei der Verteilung von Blockbildungen im Zervikalbereich zeigten sich keine Unterschiede zu vorangegangenen Versuchsreihen. Das erste Segment war abgese-

hen von einzelnen Ausnahmen bei Wirbelkörpern und -bögen frei von diesem Mißbildungstyp. Statt dessen traten Blockbildungen im Zervikalbereich bei nahezu allen Dosierungen wiederum bei den Wirbelkörpern bevorzugt um Segment 3 (2 - 4), bei den Wirbelbögen, ähnlich wie Dysplasien geringfügig nach kaudal verschoben, überwiegend um Segment 5 (4 - 6) auf.

Eine direkte Dosisabhängigkeit für das erstmalige Auftreten einzelner Mißbildungstypen im Thorakalbereich konnte in beiden Wirbelsäulenbereichen nicht festgestellt werden.

Bei einigen Mißbildungstypen zeigte sich eine relativ konstante Bevorzugung bestimmter Thorakalsegmente unabhängig von der allgemeinen kranio-kaudalen Verschiebung mit steigender Dosishöhe. Besonders deutlich wurde dieses Verhalten bei Blockbildungen, die im Bereich der Wirbelkörper um Segment 18, im Bereich der Wirbelbögen um Segment 13 konzentriert waren. Ähnliche Beobachtungen waren bei C57Bl/6 und C57Bl/10 (Kap. 2 u. 3) gemacht worden, bei denen die gleichen Thorakalsegmente eine relativ konstante Reaktion unabhängig von der voranschreitenden intrauterinen Entwicklung aufwiesen.

Die Stabilität des zerviko-thorakalen Übergangsbereiches gegenüber nahezu allen Fehlbildungstypen wurde bei den teilweise recht hohen Mißbildungsraten im Vergleich zu vorangegangenen Versuchsreihen noch deutlicher. Lediglich Blockbildungen der Wirbelbögen waren in diesem Bereich noch relativ häufig. Somit waren sie auch hier gegenüber Blockbildungen der Wirbelkörper geringfügig nach kranial verschoben.

Der thorako-lumbale Übergangsbereich ließ - wie schon bei den sensiblen Phasen (Kap. 2 u. 3) festgestellt wurde - gegenüber Blockbildungen im Bereich der Wirbelbögen nur eine geringfügige, gegenüber Blockbildungen im Bereich der Wirbelkörper keinerlei Stabilität erkennen. Das allmähliche Auftreten aller Mißbildungen im Lumbalbereich war dosisabhängig. Im Sakralbereich konnten erst bei der Höchstdosis die ohnehin dominierenden Fehlbildungstypen - Dysplasien und Blockbildungen - registriert werden.

5.2 EINZELERGEBNISSE

5.2.1 WIRBELKÖRPER

Blockbildungen, die neben Dysplasien am häufigsten im Wirbelkörperbereich registriert werden konnten, lagen bereits ab niedrigster Dosis über dem Kontrollwert (Abb. 17). Ein weiterer signifikanter Anstieg war bei 5 mg zu verzeichnen. Jede weitere Dosissteigerung führte jeweils zu einer signifikanten Zunahme der Blockbildungsrate.

Hypoplasien waren bei 0,312 mg und ab 2,5 mg signifikant häufiger als in der Kontrollreihe. Ein weiterer signifikanter Anstieg konnte bei Erhöhung der Dosis auf 10 mg registriert werden.

Aplasien, die nur in geringer Zahl aufgetreten waren, lagen bis 2,5 mg einschließlich im Bereich des Kontrollwertes. Außer einer signifikanten Steigerung bei 5 mg konnten keine weiteren Dosis-Wirkungsbeziehungen festgestellt werden.

Dysplasien waren wie Blockbildungen bereits bei der niedrigsten Dosisstufe signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht. Ab 2,5 mg bis 20 mg zeigten sie ebenfalls signifikante Frequenzanstiege nach jeder Dosiserhöhung. Bei 40 mg kam es mit zunehmender Dominanz von Blockbildungen zu keinem weiteren signifikanten Anstieg der Dysplasierate. Am Tag VIII war bei der Höchstdosis von 10 mg sogar ein signifikanter Abfall beobachtet worden. Weitere signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Dysplasien und Blockbildungen lagen in den Versuchsreihen mit 1,25 mg und 2,5 mg vor, in denen Dysplasien überwogen.

Die Frequenz der Spaltbildungen lag ab 2,5 mg signifikant über dem Kontrollniveau. Weitere signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen ließen sich zwischen 2,5 und 5 mg sowie zwischen 10 mg und 20 mg nachweisen.

5.2.2 WIRBELBOGEN

Blockbildungen, die in diesem Achsenskelettbereich am häufigsten auftraten, wurden mit Ausnahme der Dosisstufe 1,25 mg in allen Versuchsreihen nicht nur in signifikant geringerer Zahl als im Wirbelkörperbereich registriert, sondern wiesen auch

schon weniger Dosis-Wirkungsbeziehungen auf. Sie waren bei 0,312 mg und ab 1,25 mg signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht (Abb. 17). Zusätzliche signifikante Steigerungen konnten nach Applikation von 2,5 mg, 5 mg und 20 mg beobachtet werden.

Signifikant über dem Kontrollniveau liegende Hypoplasien traten im Vergleich zu Tag VIII erst ab 2,5 mg auf, zeigten dann jedoch bei jeder Dosiserhöhung derart hohe signifikante Anstiege, daß sie ab 10 mg nicht nur signifikant über entsprechenden Werten der Wirbelkörper lagen, sondern im Gegensatz zu Tag VIII auch signifikant häufiger als Aplasien waren.

Aplasien, die in ihrer Häufigkeit am Tag VIII nach Blockbildungen an zweiter Stelle gefolgt waren, lagen auch hier mit Ausnahme des Wertes bei 1,25 mg ab niedrigster Dosisstufe signifikant über dem Kontrollniveau. Bei 5 mg war eine erneute signifikante Zunahme zu verzeichnen. Bereits ab dieser Dosishöhe lag die Aplasierate der Wirbelbogen signifikant über der in den Wirbelkörpern, blieb aber trotz weiterer signifikanter Anstiege nach 20 mg und 40 mg im Gegensatz zu Tag VIII deutlich hinter Hypoplasien zurück.

Dysplasien lagen ab 5 mg signifikant über dem Kontrollwert und wiesen eine nochmalige signifikante Steigerung nach der Höchstdosis von 40 mg auf.

Spaltbildungen, deren Häufigkeit ebenfalls ab 5 mg signifikant über das Kontrollniveau anstieg, zeigten keine weiteren Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten (s. Tab. 9) wurden die bei C57Bl/6 und C57Bl/10 während besonders sensibler Phasen beobachteten spezifischen Verteilungsmuster viel deutlicher als am Tag VIII.

Blockbildungen traten bei niedrigen Dosisstufen ausschließlich in dorsalen Wirbelbogenabschnitten auf und waren ab 5 mg noch zu 75 - 90 % in diesem Bereich vertreten. In lateralen Abschnitten konnten der Anstieg über das Kontrollniveau nach 5 mg sowie weitere signifikante Zunahmen nach jeder Dosissteigerung beobachtet werden. Die in wirbelkörpernahen Abschnitten aufgetretenen Blockbildungen lagen erstmalig nach

2,5 mg signifikant über dem Kontrollwert und ließen lediglich nach 20 mg einen weiteren signifikanten Anstieg erkennen, waren aber ab 5 mg mit durchschnittlich 9 % (4 - 12 %) in etwa gleich häufig wie in lateralen Bereichen mit durchschnittlich 7 % (4 - 11 %).

Hypoplasien konnten signifikant am häufigsten in dorsalen und wirbelkörpernahen Bereichen registriert werden. In diesen Abschnitten lagen sie jeweils ab 2,5 mg signifikant über dem Kontrollniveau. In den Versuchsreihen ab 5 mg waren Hypoplasien jeweils zu durchschnittlich 44 % in dorsalen (33 - 48 %) und in wirbelkörpernahen Bereichen (39 - 53 %) aufgetreten. Dadurch entfielen lediglich ca 12 % (10 - 14 %) auf laterale Abschnitte, die auch erst ab 5 mg signifikant über dem Kontrollwert lagen.

Aplasien wurden signifikant am häufigsten in lateralen und wirbelkörpernahen Abschnitten vorgefunden, in denen sie jeweils ab 2,5 mg signifikant über dem Kontrollwert lagen. Ab 5 mg traten durchschnittlich 36 % (30 - 42 %) dieses Mißbildungstyps in lateralen und durchschnittlich 50 % (45 - 54 %) in wirbelkörpernahen Bereichen auf. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Wirbelbogenbereichen ergaben sich jedoch nicht. In dorsalen Abschnitten war dieser Fehlbildungstyp ab 5 mg lediglich zu durchschnittlich 14 % (10 - 16 %) lokalisiert.

Die in diesem Wirbelsäulenbereich nur in geringer Zahl aufgetretenen Dysplasien lagen in dorsalen Wirbelbogenabschnitten ab 5 mg signifikant über dem Kontrollniveau, ließen aber keine weiteren Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen. Bei 20 mg und 40 mg war dieser Mißbildungstyp auch in wirbelkörpernahen Bereichen signifikant über den Kontrollwert erhöht, aber nur so gering, daß die signifikante Bevorzugung dorsaler Abschnitte erhalten blieb.

Spaltbildungen waren nach 5 mg und 20 mg signifikant erhöht, konnten aber lediglich in verschwindend geringer Anzahl in dorsalen Wirbelbogenabschnitten gefunden werden.

5.2.3 RIPPEN

In diesem Achsenskelettbereich standen Fusionen unterschiedlicher Ausdehnung und Lokalisation im Vordergrund. Sie lagen

ab 2,5 mg signifikant über dem Kontrollniveau und ließen mit Ausnahme der Versuchsreihe mit 20 mg auch weitere signifikante Steigerungen nach jeder Dosiserhöhung erkennen.

Synostotische Brückenbildungen folgten in geringerer Häufigkeit. Dementsprechend lagen sie erst ab 5 mg signifikant über dem Kontrollwert, zeigten aber einen zusätzlichen signifikanten Anstieg in der Versuchsreihe mit 20 mg. Dadurch schob sich dieser Mißbildungstyp gegenüber den nachfolgend beschriebenen Rippenfehlbildungen im Gegensatz zu der bei C57Bl/6 und C57Bl/10 gemachten Beobachtung etwas in den Vordergrund.

Bei Aplasien proximaler Rippenabschnitte wurden die gleichen Dosis-Wirkungsbeziehungen wie bei synostotischen Brückenbildungen beobachtet.

Aplasien distaler Rippenabschnitte konnten erst nach 20 mg in signifikanter Zahl registriert werden. Darüber hinaus zeigten sie keine Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Totale Aplasien waren sporadisch ohne jegliche Dosis-Wirkungsbeziehungen aufgetreten.

Die unter Dysplasien zusammengefaßten Rippenmißbildungen lagen wie die überwiegende Mehrheit aller Fehlbildungen dieses Achsenskelettbereiches ab 5 mg signifikant über dem Kontrollniveau und zeigten nach Erhöhung der Dosis auf 20 mg ebenfalls eine weitere signifikante Zunahme. Im Gegensatz zu den bei C57Bl/6 und C57Bl/10 gemachten Beobachtungen waren sie jedoch in etwas geringerer Häufigkeit als Aplasien proximaler Rippenabschnitte und synostotische Brückenbildungen aufgetreten.

Mehrfach betroffene Rippen wiesen außer ihrer signifikanten Erhöhung über das Kontrollniveau bei 5 mg keine weiteren eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehungen auf. Ihr nur allmählicher Anstieg war somit geringer als aufgrund der Zunahme aller Rippenfehlbildungen hätte erwartet werden können.

5.2.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Die hier gemachten Beobachtungen ähnelten denen bei C57Bl/6 und C57Bl/10 während ausgeprägt sensibler Phasen. Dabei handelte es sich um die unterschiedliche Sensibilität der einzelnen Achsenskelettbereiche, die kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität mit zunehmender Dosisstärke, die genetische

Sensibilität des Zervikalbereiches, die Stabilität des ersten Zervikalsegmentes gegenüber Blockbildungen sowie seine Sensibilität gegenüber Spaltbildungen und Dysplasien, das konstante Auftreten von Blockbildungen im Bereich der Wirbelkörper um die Segmente 3 und 18, im Bereich der Wirbelbogen um die Segmente 5 und 13 und die gegenüber Blockbildungen geringere Stabilität des zerviko-thorakalen und thorako-lumbalen Übergangsbereiches. Diese Beobachtungen werden in Ergänzung zu den bereits in der Übersicht beschriebenen Übereinstimmungen bzw. Unterschieden zusammengefaßt in Abb. 13, im Detail in Tab. 10 a - f wiedergegeben. Deshalb kann hier auf eine weitere eingehende Beschreibung verzichtet werden.

6. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN BEI ACHSENSKELETTMISS- BILDUNGEN NACH APPLIKATION VON FCdR BEIM MÄUSE- INZUCHTSTAMM C57Bl/10Jf_m AM TAG XI DER GRAVIDI- TÄT (0,625 - 20 mg/kg KG FCdR i. p.)

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 11 und Abb. 17. Tab. 12 zeigt die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen können Tab. 15 a - f und Abb. 14 entnommen werden.

6.1 ÜBERSICHT

Wie aus den vorangegangenen Versuchsreihen mit C57Bl/10 hervorging, hatte die Sensibilität der einzelnen Achsenskelettbereiche zu diesem Zeitpunkt bereits nachgelassen, so daß erwartungsgemäß keine Dosis-Wirkungsbeziehungen bei niedrigen Dosisstufen nachgewiesen werden konnten.

Aber auch nach 10 mg ließen sich bei diesem Stamm (C57Bl/10 +/+) keine signifikant über dem Kontrollniveau liegenden Mißbildungsraten registrieren, während bei C57Bl/10 nach 10 mg im Bereich der Wirbelkörper noch signifikant erhöhte Dysplasien und Blockbildungen und im Bereich der Wirbelbogen noch signifikant erhöhte Blockbildungen gefunden wurden.

Nach Erhöhung der Dosis auf 20 mg stieg die Gesamtmißbildungsrate jedoch abrupt auf 26,8 % an, blieb aber aufgrund der zu diesem Zeitpunkt geringeren Sensibilität weit hinter dem entsprechenden Wert am Tag IX (54,3 %) zurück. Dabei reagierten die Wirbelkörper hier im Gegensatz zu Tag IX viel stärker, die Wirbelbogen und Rippen viel schwächer. Während am Tag IX nach 20 mg 59 % aller Mißbildungen auf den Wirbelkörperbereich entfielen, waren es hier etwas über ein Drittel mehr (81 %). Umgekehrt waren die Fehlbildungsraten der Wirbelbogen (17 % am Tag IX : 8 % am Tag XI) und Rippen (24 % am Tag IX : 11 % am Tag XI) nur noch etwa halb so hoch.

Am Tag VIII war die Gesamtmißbildungsrate der Wirbelkörper nach 10 mg ebenso hoch wie hier am Tag XI nach 20 mg (82 % am Tag VIII : 81 % am Tag XI). Beim Vergleich der häufigsten

Fehlbildungen miteinander ergaben sich jedoch Unterschiede, da mit höherer Dosis und fortgeschrittener intrauterinen Entwicklung Verschiebungen in der Relation der häufigsten Fehlbildungen zueinander aufgetreten waren, worauf weiter unten eingegangen wird.

Bei den Wirbelbogen war die Gesamtmißbildungsrate am Tag VIII nach 10 mg doppelt so hoch wie am Tag XI nach 20 mg (16 % am Tag VIII : 8 % am Tag XI). Eine Verschiebung in der Relation der häufigsten Fehlbildungstypen zueinander konnte jedoch im Gegensatz zu Wirbelkörpern nicht beobachtet werden.

Rippenfehlbildungen waren am Tag VIII nicht in signifikanter Anzahl aufgetreten, so daß sich hier wieder umgekehrte Verhältnisse ergaben (2 % am Tag VIII : 11 % am Tag XI).

Weiterhin fiel auf, daß die in den verschiedenen Achsenskelettbereichen ohnehin seltenen Fehlbildungen hier im Gegensatz zu Tag VIII oder IX völlig fehlten. Wie bereits oben erwähnt, waren darüber hinaus noch stärkere Verschiebungen in der Relation der übrigen Mißbildungen zueinander als am Tag IX aufgetreten, die zu einer ausgeprägten Dominanz von Blockbildungen führten. Während am Tag IX nach 20 mg 28 % aller Fehlbildungen bzw. 48 % der Wirbelkörpermißbildungen aus Blockbildungen bestanden, waren es hier 60 % bzw. 85 %. Diese absolute Dominanz von Blockbildungen gegenüber den übrigen Mißbildungen im Wirbelkörperbereich wie auch gegenüber allen Fehlbildungen der Wirbelbogen war zu diesem Zeitpunkt sogar noch stärker ausgeprägt als an dem besonders sensiblen Tag IX nach 40 mg.

Aus allen diesen Beobachtungen wurde deutlich, daß sich am Tag XI ein völlig anderes Bild bot als nach höchsten Dosisstufen am Tag VIII oder IX.

6.1.1 WIRBELKÖRPER

In diesem Achsenskelettbereich traten erst bei der Höchstdosis nahezu ausschließlich Blockbildungen (85 %) auf. Im Unterschied zu bisher gemachten Beobachtungen folgten Dysplasien mit 14 % in weitem Abstand. Hypoplasien und Aplasien fehlten völlig, Spaltbildungen lagen nicht einmal über dem Kontrollniveau.

6.1.2 WIRBELBOGEN

Hier konnten ebenfalls erst bei der Höchstdosis signifikant über den Kontrollwert erhöhte Blockbildungen sowie Hypoplasien und Aplasien in deutlich geringerer Häufigkeit registriert werden. Die beiden letztgenannten Fehlbildungstypen lagen aber noch signifikant über entsprechenden Vergleichswerten der Wirbelkörper.

Weitere signifikant erhöhte Mißbildungen konnten in diesem Achsenskelettbereich nicht beobachtet werden.

Eine teilweise Übereinstimmung mit den am Tag IX bei hohen Dosisstufen deutlich gewordenen spezifischen Verteilungsmustern bestimmter Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten wurde auch hier, ähnlich wie am Tag VIII, bei der Höchstdosis festgestellt. Dementsprechend waren 94 % der Blockbildungen in dorsalen Bereichen lokalisiert. Darüber hinaus waren lediglich wirbelkörpernahe Abschnitte von diesem Mißbildungstyp betroffen. Aplasien ließen trotz ihrer geringen Häufigkeit die gleiche Verteilung auf wirbelkörpernahe und laterale Bereiche erkennen. Hypoplasien jedoch traten in etwa gleicher Häufigkeit in allen drei Wirbelbogenbereichen auf.

6.1.3 RIPPEN

Signifikant erhöhte Rippenfehlbildungen waren bei der Höchstdosis lediglich in Form von Dysplasien aufgetreten.

6.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Die kranio-kaudale Verschiebung in der Empfindlichkeit parallel der zu diesem Zeitpunkt bereits vorangeschrittenen intrauterinen Entwicklung wurde erst nach der Höchstdosis und lediglich bei Blockbildungen ganz deutlich, die im Bereich der Wirbelkörper jeweils ein zusätzliches Maximum in den unteren Thorakal- und Sakralsegmenten aufwiesen. Im Bereich der Wirbelbogen reagierten im Gegensatz zu Tag IX nur noch Zervikal- und Thorakalsegmente, so daß sich in diesem Achsenskelettbereich ein ähnliches Bild wie am Tag VIII bot.

Die in den vorangegangenen Versuchsreihen mehrfach beobachtete genetische Sensibilität des Zervikalbereiches wurde auch

noch zu diesem Zeitpunkt bei der Verteilung von Blockbildungen der Wirbelkörper und -bogen deutlich. Dabei zeigten Blockbildungen der Wirbelkörper ein besonders hohes Maximum im Zervikalbereich. Dieses überstieg nicht nur die zugleich im unteren Thorakal- und oberen Sakralbereich aufgetretenen Maxima, sondern überragte auch noch das am Tag IX nach 20 mg im Zervikalbereich aufgetretene Maximum. Im Gegensatz dazu lag das hier im Thorakalbereich gefundene Maximum weit unter dem vergleichbaren Maximum am Tag IX. Diese Beobachtung entsprach nicht den bei dieser hohen Frequenz erwarteten Ergebnissen, denn gerade bei Blockbildungen der Wirbelkörper war - wie oben erwähnt - eine deutliche kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität registriert worden. Hieran zeigte sich ganz deutlich, daß die Wirbelkörper des Zervikalbereiches auch in späten Entwicklungsstadien nochmals ausgeprägt sensibel zu reagieren vermochten.

Die prinzipiell gleiche Beobachtung konnte auch bei den Wirbelbogen gemacht werden, allerdings aufgrund der abgestuften Sensibilität von Wirbelkörpern zu Wirbelbogen in stark abgeschwächer Form.

Die besondere Sensibilität des ersten Zervikalsegmentes gegenüber Dysplasien und Spaltbildungen war nicht mehr zu erkennen. Blockbildungen der Wirbelkörper und -bogen hingegen betrafen auch hier bis auf wenige Ausnahmen dieses Segment nicht. Statt dessen konnten sie zumindest bei den Wirbelkörpern ähnlich wie in allen zuvor beschriebenen Versuchsreihen überwiegend in Segment 2 und 3 registriert werden.

Die Stabilität der zerviko-thorakalen und thorako-lumbalen Übergangsbereiche war ähnlich wie in den vorangegangenen Versuchsreihen ausgeprägt.

Insgesamt gesehen stimmte die segmentale Verteilung in den Wirbelbogen abgesehen von geringen Frequenzunterschieden mit der am Tag VIII überein, nicht aber mit der am Tag IX. In den Wirbelkörpern jedoch boten sich an den drei miteinander verglichenen Tagen völlig unterschiedliche Bilder.

6.2 EINZELERGEBNISSE

Da Dosis-Wirkungsbeziehungen an diesem Tag lediglich bei einer Versuchsreihe registriert wurden, konnten nur wenige detaillierte Beobachtungen in Ergänzung zu den bereits in der Übersicht beschriebenen wesentlichen Befunden gemacht werden. Da diese bereits in Tab. 11, 12 und 15 a - f wiedergegeben werden, kann hier auf eine eingehende Beschreibung verzichtet werden.

7. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN BEI ACHSENSKELETTMISS-
BILDUNGEN NACH APPLIKATION VON FCdR BEIM GOLD-
HAMSTERSTAMM GHFfm AM TAG IX DER GRAVIDITÄT
(0,156 - 2,5 mg/kg KG FCdR i. p.)

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 11 und Abb. 17. Tab. 12 gibt einen Überblick über die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen zeigen Tab. 15 a - f und Abb. 15.

7.1 ÜBERSICHT

Bei diesem Goldhamsterstamm waren die gleichen Mißbildungstypen wie in den zuvor beschriebenen Versuchsreihen aufgetreten. Nahezu alle Fehlbildungen ließen im Gegensatz zu bisherigen Beobachtungen bereits nach 1,25 mg FCdR einen abrupten Frequenzanstieg erkennen, als folgten sie einer Alles-oder-Nichts-Regel. Eine ähnliche Reaktion war bei der Maus nach der relativ hohen Dosis von 20 mg FCdR am Tag XI ebenfalls deutlich geworden.

Die bei niedrigen Dosisstufen bzw. geringer Sensibilität bei der Maus immer von den Wirbelkörpern über Wirbelbogen zu den Rippen deutlich nachlassende Empfindlichkeit konnte auch hier zunächst beobachtet werden, fand sich bei höherer Dosis aber ähnlich wie am Tag IX bei der Maus nur beim Vergleich der Wirbelkörper mit den Wirbelbogen. Die Rippen waren hier im Vergleich zu Tag IX bei der Maus noch häufiger als die Wirbelbogen betroffen, worauf weiter unten eingegangen wird.

Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden hier am Tag IX im Gegensatz zum vergleichbaren Gestationsalter Tag XI bei der Maus aufgrund der viel stärkeren Sensibilität beim Hamster bereits nach niedrigsten Dosisstufen registriert. Aber erst der nach 1,25 mg beobachtete abrupte Anstieg der Gesamtmißbildungsrate von 2,1 % auf 50,1 % und die damit auch hier verbundene Verschiebung in der Relation der einzelnen Mißbildungstypen zueinander ließen einige der erwarteten Übereinstimmungen mit den bei der Maus am Tag XI nach 20 mg erhobenen Befunden erkennen.

Weitere deutliche Dosis-Wirkungsbeziehungen konnten auch in der letzten Versuchsreihe beobachtet werden, in der die bereits erwähnten Verschiebungen in der Korrelation der einzelnen Mißbildungstypen zueinander noch deutlicher wurden, wie sich insbesondere bei Blockbildungen und Dysplasien zeigte. Für dysplastische Wirbelkörper ergab sich nach der Höchstdosis sogar ein hoher signifikanter Abfall entsprechend der zunehmenden Dominanz von Blockbildungen und medianen sagittalen Spaltbildungen. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß Block- und Spaltbildungen durch den außerordentlich starken Anstieg 'nicht analysierbarer' Abschnitte aus den auf S. 10 aufgeführten Gründen stark unterrepräsentiert sind.

Somit erwiesen sich nicht allein die Rippenanlagen als besonders sensibel, sondern das gesamte Achsenskelett reagierte beim Hamster insgesamt viel empfindlicher auf Applikation von FCdR als bei der Maus. Diese vergleichsweise stärkere Sensibilität führte bereits bei den hier sehr niedrig gewählten Dosisstufen zu ausgeprägteren Dosis-Wirkungsbeziehungen, die sich teilweise in extrem erhöhten Raten von Einzelmißbildungen und im erstmalig signifikanten Auftreten 'nicht analysierbarer' Segmentabschnitte niederschlugen.

7.1.1 WIRBELKÖRPER

Im Bereich der Wirbelkörper waren Blockbildungen im Vergleich zu Tag XI bei der Maus ab 1,25 mg FCdR etwas häufiger. Dysplasien lagen schon weit über dem Vergleichswert. Zusätzlich waren parallel zu dem außerordentlich starken Anstieg der Gesamtmißbildungsrate bereits Hypoplasien und Aplasien sowie eine größere Anzahl Spaltbildungen und 'nicht analysierbarer' Segmentabschnitte aufgetreten, die bei der Maus am Tag XI noch nicht bzw. nicht signifikant erhöht registriert werden konnten. Dementsprechend war bereits die Summe der einzelnen Mißbildungen mit 37,1 % gegenüber 21 % am Tag XI bei der Maus signifikant erhöht.

Die mit ansteigender Dosis immer deutlich gewordene Dominanz von Blockbildungen nicht nur gegenüber Mißbildungen der Wirbelbogen, sondern auch gegenüber Dysplasien und den übrigen Mißbildungen im Wirbelkörperbereich war beim Hamster ab

1,25 mg besonders stark ausgeprägt. Zugleich erfuhren Spaltbildungen im Gegensatz zu bisherigen Beobachtungen eine überproportionale Verstärkung ihrer Dominanz im Bereich der Wirbelkörper, die auf eine dieser Spezies eigentümliche besondere Anfälligkeit schließen ließ.

Bei 'nicht analysierbaren' Segmentabschnitten zeigte sich ein ähnliches Verhalten. Sie wiesen den gleichen sprunghaften Anstieg wie Spaltbildungen auf, waren aber mit steigender Dosis noch stärker in den Vordergrund getreten, so daß sie der Blockbildungsrate sehr nahe kamen.

7.1.2 WIRBELBOGEN

Wie bereits aus Vergleichen der Gesamtmißbildungsrate ersichtlich, waren Übereinstimmungen mit dem Tag XI der Maus bei den Wirbelbogen am größten, die sich hier erstmalig nach 1,25 mg einzig durch eine zusätzlich aufgetretene geringe Anzahl 'nicht analysierbarer' Segmentabschnitte von Tag XI unterscheiden. Erst die Dosiserhöhung auf 2,5 mg führte zu deutlichen Frequenzunterschieden, die sich letztlich auch in der segmentalen Verteilung niederschlugen. Im Prinzip konnten jedoch die gleichen Beobachtungen wie bei allen vorangegangenen Versuchsreihen mit Dosis-Wirkungsbeziehungen gemacht werden. Dabei handelte es sich um das Überwiegen von Blockbildungen, die aber beim Vergleich mit den Wirbelkörpern in signifikant geringer Häufigkeit und zudem erst bei höherer Dosierung auftraten, und die noch stärkere Dosisabhängigkeit von Hypoplasien und Aplasien, deren Häufigkeit dementsprechend geringer war und hier wie bei der Maus am Tag XI erst bei höchsten Dosisstufen deutlich anstieg. Dysplasien konnten lediglich bei der Höchstdosis in geringer Zahl, aber signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht, registriert werden. Spaltbildungen fehlten in diesem Bereich völlig. Ähnliche Befunde lagen bei der Maus an den Tagen VIII und IX vor.

Weitere Übereinstimmungen ergaben sich trotz anderer Spezies mit den bei den Mäusestämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 während ausgeprägt sensibler Phasen oder hoher Dosierung deutlich gewordenen spezifischen Verteilungsmustern bestimmter Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten.

Dementsprechend waren Blockbildungen in allen Versuchsreihen zu weit über 80 % in dorsalen Wirbelbogenabschnitten lokalisiert. Nach der Höchstdosis lagen lediglich 2 % in wirbelkörpernahen, aber 16 % in lateralen Abschnitten, während bei der Maus am Tag XI noch 6 % in wirbelkörpernahen, in lateralen Abschnitten jedoch keine Blockbildungen aufgetreten waren. Somit lag eine größere Ähnlichkeit mit dem Verteilungsmuster bei der Maus am Tag VIII vor (6 % wirbelkörpernah, 11 % lateral).

Hypoplasien konnten nach der Höchstdosis deutlicher als am Tag XI überwiegend in dorsalen (48 %) und wirbelkörpernahen Bereichen (44 %) registriert werden, ähnlich also wie am Tag IX bei der Maus.

Aplasien waren in wirbelkörpernahen Abschnitten geringfügig häufiger als in den übrigen Bereichen aufgetreten. Eine zusätzliche Bevorzugung lateraler Abschnitte konnte bei der nur geringen Aplasierate im Gegensatz zu allen vorangegangenen Versuchsreihen nicht festgestellt werden.

7.1.3 RIPPEN

Wie bereits erwähnt, war dieser Achsenskelettbereich hier noch stärker als die Wirbelbogen betroffen, wie sich bereits ab 1,25 mg zeigte. Noch deutlicher wurde die ausgeprägte Sensibilität der Rippenanlagen beim Hamster nach 2,5 mg. In dieser Versuchsreihe fiel die Mißbildungsrate in den Wirbelkörpern sogar von 74 % auf 61 % ab, während Mißbildungen der Wirbelbogen auf 8 %, Rippenfehlbildungen hingegen auf 31 % der Gesamtmißbildungsrate anstiegen.

Im Vergleich zu den Befunden bei der Maus am Tag XI reagierten die Rippenanlagen beim Hamster nicht nur insgesamt viel stärker, sondern auch differenzierter als am Tag XI bei der Maus, an dem lediglich Dysplasien als einzige Rippenfehlbildungen aufgetreten waren. An dem extrem schnellen Zuwachs von 0,3 % auf 10,9 % bzw. 28,6 % waren insbesondere Fusionen und synostotische Brückenbildungen beteiligt, die hier sogar noch häufiger waren als an dem besonders sensiblen Tag IX.

Während bei der Maus am Tag IX beispielsweise bei den höchsten Dosisstufen durchschnittlich 50 % (39 - 61 %) auf Fusio-

nen und 16 % (10 - 21 %) auf synostotische Brückenbildungen entfielen, waren es beim Goldhamsterstamm bei den Höchstdosen 55 % bzw. 29 - 39 %. Aplasien und Dysplasien hingegen lagen deutlich unter den Vergleichswerten am Tag IX. Darüber hinaus war es noch zu einer Umkehr in der Relation von Aplasien gekommen, so daß die am Tag IX noch recht häufigen proximalen Aplasien hier überhaupt nicht mehr signifikant erhöht waren, distale Aplasien aber erst nach der Höchstdosis, während umgekehrt totale Aplasien häufiger waren.

7.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Die in den vorangegangenen Versuchsreihen in Abhängigkeit von Gestationsalter und/oder Dosishöhe deutlich gewordenen Prinzipien galten trotz einiger Abweichungen letztlich auch bei dieser Spezies.

Die unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Achsenskelettbereiche kam bereits bei der Beschreibung der besonderen Sensibilität der Rippenanlagen zum Ausdruck.

Die Sensibilität des Zervikalbereiches zeigte sich bei allen Fehlbildungen.

Ein Sensibilitätsmaximum in der Halswirbelsäule konnte jedoch bei Blockbildungen der Wirbelkörper nicht im gleichen Ausmaß wie am Tag XI hervorgerufen werden, so daß ein nochmaliger Sensibilitätszuwachs im Zervikalbereich hier zunächst fraglich war. Da aber Blockbildungen der Wirbelbogen im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen nach der Höchstdosis ein höheres Maximum im Zervikalbereich aufwiesen als die Wirbelkörper, das zudem weit über allen vergleichbaren Maxima lag, konnte ein nochmaliger Sensibilitätszuwachs zumindest im Wirbelbogenbereich vermutet werden, der bei den Wirbelkörpern zu diesem Zeitpunkt noch nicht oder nicht mehr erfaßt werden konnte. Übereinstimmungen hinsichtlich der kranio-kaudalen Verschiebung der Sensibilität ergaben sich durch die Schädigung weiter kaudal gelegener Segmente mit zunehmender Dosishöhe. Eindeutige Maximaverschiebungen, wie sie bei der Maus am Tag IX mit steigender Dosierung gefunden wurden, konnten hier nicht beobachtet werden. Daher war die konstante Bevorzugung bestimmter Thorakalsegmente beim Hamster noch viel ausgeprägter.

Die ansonsten bei allen Mißbildungstypen registrierte Stabilität des zerviko-thorakalen und thorako-lumbalen Übergangsbereiches war hier gegenüber Blockbildungen noch viel geringer als bei der Maus.

Weitere Unterschiede durch die Wahl einer anderen Spezies ergaben sich in bezug auf die Reaktion des ersten Zervikalsegmentes, das hier keine besondere Empfindlichkeit gegenüber Dysplasien und Spaltbildungen aufwies, von Blockbildungen aber im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen doch recht häufig betroffen wurde. Hinsichtlich der konstanten Bevorzugung bestimmter Zervikalsegmente ergaben sich ebenfalls einige Abweichungen. Während Blockbildungen im Zervikalbereich bisher bei den Wirbelkörpern überwiegend um Segment 3 (2 - 4) und bei den Wirbelbogen um Segment 5 (4 - 6) lokalisiert waren, traten sie hier im Bereich der Wirbelkörper bevorzugt um Segment 6 (5 - 7) und im Bereich der Wirbelbogen überwiegend im ersten bis dritten Segment auf. Dysplasien ließen im Gegensatz zu den vorangegangenen Beobachtungen keine deutliche Bevorzugung bestimmter Zervikalsegmente erkennen.

Die dieser Spezies eigentümliche besondere Sensibilität gegenüber Spaltbildungen wurde bereits erwähnt.

7.2 EINZELERGEBNISSE

7.2.1 WIRBELKÖRPER

Im Vergleich zu vorangegangenen Feststellungen waren Blockbildungen, die auch hier bereits nach der niedrigsten Dosis signifikant über dem Kontrollniveau lagen (Abb. 17), eindeutig am häufigsten. Jede weitere Dosiserhöhung führte zu einem signifikanten Anstieg. Die stärkste Frequenzzunahme war nach 1,25 mg zu verzeichnen.

Hypoplasien waren nach 0,312 und 1,25 mg nicht nur signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht, sondern zunächst auch gegenüber den vergleichbaren Werten der Wirbelbogen. Da sie jedoch mit zunehmender Dosishöhe keinen weiteren signifikanten Anstieg zeigten, lagen sie nach der Höchstdosis weit unter der Hypoplasierate der Wirbelbogen.

Signifikant erhöhte Aplasien konnten wie am Tag XI bei der Maus auch beim Goldhamster bei keiner Dosisstufe registriert

werden.

Dysplasien waren ab 0,312 mg signifikant häufiger als in der Kontrollreihe. Ein deutlicher Frequenzanstieg erfolgte nach 1,25 mg, der jedoch wie nach 0,312 mg signifikant unter der Blockbildungsrate blieb. Eine weitere Dosiserhöhung auf 2,5 mg ließ die Dysplasierate entsprechend der immer deutlicher gewordenen Dominanz von Blockbildungen sogar abfallen.

Spaltbildungen waren nach 1,25 mg abrupt über den Kontrollwert angestiegen, während sie bei der Maus im vergleichbaren Gestationsalter am Tag XI nicht einmal nach 10 mg oder 20 mg signifikant erhöht waren. Zusätzlich erfuhr dieser Mißbildungstyp beim Goldhamster eine dieser Spezies eigentümliche überproportionale Verstärkung seiner Dominanz, wie aus der Relation zu Blockbildungen (5,1 : 19 %) bereits nach 1,25 mg deutlich wurde. Im vergleichbaren Gestationsalter Tag XI bei der Maus lag das Verhältnis Spalt- zu Blockbildungen nach 20 mg lediglich bei 0,4 : 17,8 % und selbst nach 40 mg am besonders sensiblen Tag IX war die Relation von Spalt- zu Blockbildungen mit 3,3 : 19,6 % noch geringer als beim Goldhamster.

'Nicht analysierbare' Segmentabschnitte zeigten ähnliche, aber stärker ausgeprägte Dosis-Wirkungsbeziehungen als Spaltbildungen.

7.2.2 WIRBELBOGEN

Blockbildungen waren in diesem Achsenskelettbereich am häufigsten, traten aber bei allen Dosisstufen in einem signifikant geringeren Prozentsatz als im Wirbelkörperbereich auf. Dementsprechend lagen sie erst ab 0,312 mg signifikant über dem Kontrollwert. Weitere signifikante Steigerungen wurden nach 1,25 mg und 2,5 mg beobachtet.

Hypoplasien, die in ihrer Häufigkeit an zweiter Stelle folgten, waren nach 0,312 mg und ab 1,25 mg signifikant häufiger als in der Kontrollreihe und ließen bei der höchsten Dosisstufe nochmals einen deutlichen Anstieg erkennen.

Aplasien zeigten ähnliche, aber infolge ihrer weitaus stärkeren Dosisabhängigkeit schwächere Dosis-Wirkungsbeziehungen als Hypoplasien.

Dysplasien konnten lediglich bei der Höchstdosis in geringer Zahl, aber signifikant gegenüber dem Kontrollwert erhöht, registriert werden.

Spaltbildungen fehlten in diesem Bereich wie bei der Maus am Tag XI völlig.

Bei Betrachtung der Verteilung der einzelnen Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten (s. Tab. 12) ergaben sich folgende Besonderheiten:

Blockbildungen traten nach 0,312 mg ausschließlich in dorsalen Wirbelbogenabschnitten auf und waren ab 1,25 mg noch zu über 80 % in diesem Bereich vertreten. Ab dieser Dosishöhe waren Blockbildungen auch in lateralen Bereichen signifikant erhöht. Im Gegensatz zu den Befunden bei der Maus am Tag XI wiesen diese Abschnitte nach der Höchstdosis sogar noch 16 % dieses Mißbildungstyps auf und waren damit signifikant häufiger als wirbelkörpernahe Bereiche betroffen.

Hypoplasien wurden ab 1,25 mg signifikant am häufigsten in dorsalen und wirbelkörpernahen Abschnitten gefunden. Nach 2,5 mg entfielen noch 48 % auf dorsale und 44 % auf wirbelkörpernahe Bereiche.

Aplasien waren nach der höchsten Dosis in wirbelkörpernahen Abschnitten geringfügig häufiger. Signifikante Unterschiede zu den übrigen Wirbelbogenbereichen konnten hier aufgrund der geringen Häufigkeit jedoch nicht ermittelt werden.

7.2.3 RIPPEN

In diesem Achsenskelettbereich waren Fusionen unterschiedlicher Ausdehnung und Lokalisation ab 0,312 mg signifikant am häufigsten. Ausgeprägte Dosis-Wirkungsbeziehungen zeigten sich nach 1,25 mg und 2,5 mg, die letztlich zu einem viel höheren Frequenzanstieg als an dem bei der Maus besonders sensiblen Tag IX führten:

Synostotische Brückenbildungen folgten in geringerer Häufigkeit ab 1,25 mg an zweiter Stelle, ließen aber dabei ähnliche deutliche Dosis-Wirkungsbeziehungen wie Fusionen erkennen, so daß ihre Frequenz nach der Höchstdosis ebenfalls weit über der vergleichbaren bei der Maus am Tag IX lag.

Aplasien proximaler Rippenabschnitte konnten hier im Gegensatz zu Tag IX bei der Maus nicht in signifikant erhöhter Anzahl registriert werden.

Aplasien distaler Rippenabschnitte waren erst nach der Höchstdosis signifikant erhöht und blieben demzufolge ebenfalls unter den Vergleichswerten am Tag IX.

Totale Aplasien lagen nach 2,5 mg signifikant über dem Kontrollniveau und waren somit im Gegensatz zu proximalen und distalen Aplasien häufiger als am Tag IX.

Die Anzahl mehrfach betroffener Rippen stieg in Übereinstimmung mit dem abrupten Anstieg der Gesamtmißbildungsrate nach 1,25 mg signifikant an und ließ auch nach 2,5 mg einen weiteren deutlichen Anstieg erkennen.

7.2.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper (s. Tab. 15 a - c) ergaben sich die im folgenden beschriebenen Besonderheiten. Im Gegensatz zu bisherigen Beobachtungen traten Blockbildungen bei dieser Spezies im Bereich der Halswirbelsäule bevorzugt um Segment 6 (5 - 7) auf. Dieses Verhalten war bereits bei niedrigen Dosisstufen angedeutet und wurde ab 65 r mit zunehmend stärkerer Reaktion der Zervikalsegmente besonders deutlich. Dennoch blieb das bei hohen Dosen im Zervikalbereich gefundene Maximum weit hinter dem im Thorakalbereich zurück, das ab 65 r entsprechend der erwähnten Alles-oder-Nichts-Regel extrem hoch angestiegen war. Auch der Vergleich mit dem am Tag XI nach 20 mg vorgefundenen entsprechenden Maximum ließ weitere Sensibilitätsanstiege der Halswirbelsäule, wie sie bei der Maus mit zunehmendem Gestationsalter oder ansteigender Dosierung beobachtet wurden, zunächst fraglich werden. Weiterhin fiel auf, daß Blockbildungen im Gegensatz zu den bei der Maus am Tag IX mit steigender Dosierung gemachten Beobachtungen hier keine Verschiebung ihres Maximums im Thorakalbereich erkennen ließen. Dieses war bereits bei niedrigen Dosisstufen im 17. Segment angedeutet und lag auch nach der höchsten Dosis noch um Segment 17, obwohl Dosis-Wirkungsbeziehungen hier viel ausgeprägter waren und demzufolge auch

Lumbal- und Sakralbereiche schon geschädigt waren. Die konstante Bevorzugung bestimmter Thorakalsegmente war demzufolge beim Hamster viel deutlicher, wie sich hier bereits zeigte. Die ansonsten bei allen Mißbildungstypen beobachtete Stabilität des zerviko-thorakalen und thorako-lumbalen Übergangsbereiches wurde hier bei Blockbildungen der Wirbelkörper nach der höchsten Dosis sogar völlig vermißt.

Dysplasien ließen beim Hamster im Gegensatz zu vorangegangenen Beobachtungen keine deutliche Bevorzugung bestimmter Zervikalsegmente erkennen. Nach 1,25 mg konnte jedoch ein deutliches Maximum im Lumbal- und oberen Sakralbereich registriert werden. Eine Verschiebung dieses Maximums nach kaudal mit steigender Dosishöhe wurde aber hier genauso wenig deutlich wie bei Blockbildungen, zumal die Dysplasierate nach 2,5 mg signifikant abgefallen war.

Spaltbildungen waren bei niedriger Dosierung lediglich sporadisch in der Halswirbelsäule aufgetreten. Parallel zu ihrem im Vergleich zu bisherigen Ergebnissen überproportionalen Anstieg waren sie plötzlich in allen Wirbelsäulenbereichen lokalisiert, betrafen aber überwiegend den unteren Thorakal- und den Lumbalbereich. Nach 2,5 mg wurde ein eindeutiges Maximum um Segment 19 gefunden. Somit war es auch bei diesem Mißbildungstyp mit steigender Dosis zu keiner Verschiebung des Maximums gekommen.

Ein bevorzugtes Auftreten im ersten Zervikalsegment konnte im Gegensatz zu bisherigen Feststellungen nicht mehr beobachtet werden.

Bei Betrachtung der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelbogen (s. Tab. 15 d - f) konnten ebenfalls einige Abweichungen von den bisherigen Ergebnissen bei der Maus registriert werden.

Blockbildungen traten nicht wie in den vorangegangenen Versuchsreihen überwiegend im unteren Zervikalbereich auf, sondern um Segment 2. Dabei betrafen sie sogar das erste Zervikalsegment erstmalig massiv, wie ab 1,25 mg deutlich wurde. Darüber hinaus wiesen sie nach der Höchstdosis ein höheres Maximum auf als die Wirbelkörper, das zudem weit über dem vergleichbaren Maximum am Tag XI und - noch wichtiger - weit

über denen am Tag IX nach 40 mg FCdR und am Tag VIII nach 130 r lag. Demzufolge konnte ein nochmaliger Sensibilitätszuwachs zumindest hier vermutet werden.

Hypoplasien und Aplasien hingegen zeigten im Prinzip ähnliche Bilder wie am Tag XI nach 20 mg oder am Tag VIII nach 10 mg FCdR, von denen sie lediglich durch insgesamt höhere Frequenz und daraus resultierende Verschiebung nach kaudal abwichen.

8. DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNGEN BEI ACHSENSKELETTMISS- BILDUNGEN NACH APPLIKATION VON RÖNTGENSTRAHLN BEIM MÄUSEINZUCHTSTAMM C57Bl/6JHanFfm AM TAG VIII DER GRAVIDITÄT (7 - 130 r)

Einen Überblick über Typen und Frequenz der Fehlbildungen einzelner Achsenskelettbereiche geben Tab. 13 und Abb. 17. Tab. 14 zeigt die unterschiedliche Verteilung einzelner Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten. Segmentale Verteilung und Frequenz der häufigsten Fehlbildungen der Wirbelkörper und -bogen können Tab. 15 a - f und Abb. 16 entnommen werden.

8.1 ÜBERSICHT

Nach Röntgenbestrahlung waren die gleichen Mißbildungstypen wie nach FCdR aufgetreten. Auch zeigte sich die gleiche abgestufte Sensibilität der einzelnen Achsenskelettbereiche zueinander wie nach FCdR am gleichen Tag, obwohl hier nach der Höchstdosis von 130 r bereits Rippenfehlbildungen hervorgerufen werden konnten. Diese lagen aber im Gegensatz zu den Befunden nach hohen FCdR-Dosen am Tag IX noch unter der Fehlbildungsrate der Wirbelbogen.

Bis einschließlich 65 r wurden in allen Achsenskelettbereichen noch etwa die gleichen Gesamtmißbildungsraten wie nach FCdR bis einschließlich 2,5 mg erzielt. Unterschiede ergaben sich jedoch beim Vergleich der einzelnen Mißbildungstypen miteinander. So fiel auf, daß signifikant über das Kontrollniveau erhöhte Fehlbildungen, abgesehen von Dysplasien, erst bei dieser relativ hohen Dosis von 65 r registriert werden konnten. Zugleich aber lagen im Bereich der Wirbelkörper Dysplasien deutlich über, Blockbildungen hingegen noch unter den Vergleichswerten nach FCdR-Applikation. Spaltbildungen und Hypoplasien waren etwa gleich häufig wie in den Versuchsreihen mit FCdR. Aplasien fehlten nach Röntgenbestrahlung noch völlig. Statt dessen wurden aber bereits signifikant erhöhte 'nicht analysierbare' Segmentabschnitte gefunden. Diese besonders schweren Störungen waren zwar auch nach 0,625 mg FCdR am Tag VIII aufgetreten, wohl aber nur zufällig, da sie keine weiteren Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen ließen und anson-

sten, wie bereits beim Hamsterstamm beschrieben, lediglich im Zusammenhang mit sehr hohen Mißbildungsraten, insbesondere mit Block- und Spaltbildungen, auftraten.

Im Bereich der Wirbelbogen wurde der gleiche Prozentsatz an Blockbildungen wie nach Applikation von FCdR gefunden. Hypoplasien und Aplasien hingegen konnten noch nicht registriert werden. Dysplasien und Spaltbildungen fehlten wie nach FCdR in diesem Achsenskelettbereich.

Nach der Höchstdosis von 130 r traten - wie bereits erwähnt - im Gegensatz zu den Versuchsreihen mit FCdR am Tag VIII ganz abrupt signifikant erhöhte Rippenfehlbildungen auf. Auch in den übrigen Achsenskelettbereichen konnten bei ohnehin häufigen Mißbildungen derart sprunghafte Anstiege beobachtet werden, als folgten sie einer Alles-oder-Nichts-Regel. Die bisher in den einzelnen Achsenskelettbereichen nicht oder nur in verschwindend geringer Zahl aufgetretenen Mißbildungstypen - Hypoplasien und Aplasien bei den Wirbelkörpern, Dysplasien und Spaltbildungen bei den Wirbelbogen - waren von diesem sprunghaften Anstieg aber hier nach Röntgenbestrahlung genauso wenig betroffen wie am Tag XI oder beim Hamster nach FCdR. Die letztlich absolute Dominanz von Blockbildungen, die nach höchster Dosierung von FCdR mit Ausnahme von Tag VIII in allen vorangegangenen Versuchsreihen registriert worden war, konnte hier nach Röntgenbestrahlung gleichermaßen beobachtet werden.

Auch 'nicht analysierbare' Segmentabschnitte zeigten einen sprunghaften Anstieg, der jedoch mit seinem Anteil von 11 % an allen Wirbelkörpermißbildungen weit hinter dem beim Hamster nach 1,25 mg FCdR beobachteten Anstieg auf 21 % zurückblieb, obwohl die Summe der Wirbelkörpermißbildungen hier mit 40 % nach Röntgenstrahlen sogar noch etwas höher war als beim Hamster mit 37,1 % nach FCdR.

8.1.1 WIRBELKÖRPER

Blockbildungen lagen nach ihrer Erhöhung über das Kontrollniveau (65 r) mit 14 % aller Wirbelkörpermißbildungen noch weit hinter Dysplasien, die bereits ab 15 r signifikant erhöht und nach 65 r sprunghaft auf 72 % angestiegen waren.

Nach der Höchstdosis von 130 r wurde die absolute Dominanz von Blockbildungen jedoch wieder deutlich (43 %). Die Steigerungsrate von Dysplasien war dementsprechend geringer, so daß dieser Mißbildungstyp bei der Höchstdosis nur noch zu 35 % an den Wirbelkörpermißbildungen beteiligt war.

Lediglich 10 % entfielen auf Spaltbildungen, obwohl ihre Häufigkeit nach 130 r gleichermaßen abrupt angestiegen war.

Hypoplasien lagen ebenfalls nach 65 r über dem Kontrollwert, ließen aber entsprechend ihrer geringen Häufigkeit keine weiteren Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen.

Signifikant erhöhte Aplasien waren in diesem Achsenskelettbereich erst nach der Höchstdosis in ganz geringer Zahl aufgetreten.

Auf den auch bei 'nicht analysierbaren' Segmentabschnitten nach 130 r beobachteten sprunghaften Anstieg wurde bereits weiter oben eingegangen.

8.1.2 WIRBELBOGEN

Blockbildungen lagen in diesem Achsenskelettbereich als einziger Mißbildungstyp bereits nach 65 r signifikant über dem Kontrollwert. Hypoplasien und Aplasien stiegen erst nach 130 r sprunghaft an. Obwohl sie dabei mit 16 % bzw. 27 % deutlich hinter der Blockbildungsrate von 56 % zurückblieben, lagen sie auch hier signifikant über entsprechenden Vergleichswerten der Wirbelkörper. Signifikant erhöhte Dysplasien und Spaltbildungen konnten nicht registriert werden.

Eine teilweise Übereinstimmung mit den nach hohen FCdR-Dosen deutlich gewordenen spezifischen Verteilungsmustern bestimmter Mißbildungstypen in den verschiedenen Wirbelbogenabschnitten wurde auch hier trotz Applikation eines anderen teratogenen Agens festgestellt.

So traten bei niedrigen Dosisstufen ausschließlich Blockbildungen in dorsalen Bereichen auf. Nach der Höchstdosis waren es noch 82 %, während 14 % auf wirbelkörpernahe und nur 5 % auf laterale Abschnitte entfielen.

Hypoplasien konnten nach 130 r überwiegend in wirbelkörpernahen und lateralen Bereichen beobachtet werden, fehlten aber in dorsalen Abschnitten. Das häufige Auftreten von Hypoplasien

in lateralen und das völlige Fehlen in dorsalen Wirbelbogenbereichen stand im Gegensatz zu den nach FCdR gemachten Befunden.

Aplasien waren in Übereinstimmung mit den in den vorangegangenen Versuchsreihen erhobenen Befunden vorzugsweise in lateralen (46 %) und in wirbelkörpernahen Bereichen (42 %) lokalisiert.

8.1.3 RIPPEN

Im Gegensatz zu den nach Applikation von FCdR am Tag VIII erzielten Ergebnissen konnten hier nach Röntgenbestrahlung Mißbildungen hervorgerufen werden, die eine ähnliche Korrelation zueinander wie am Tag IX aufwiesen.

8.1.4 SEGMENTALE VERTEILUNG UND FREQUENZ

Trotz deutlicher Frequenzunterschiede zeigte sich bereits nach 65 r eine ähnliche segmentale Verteilung wie nach der Höchstdosis von FCdR. Diese Ähnlichkeit wurde noch größer nach 130 r, die zu einer ca fünffmal höheren Gesamtmißbildungsrate als nach FCdR führten.

Alle am Tag VIII nach FCdR gemachten Beobachtungen wurden hier aufgrund der höheren Mißbildungsraten noch deutlicher. Dabei handelte es sich um die unterschiedliche Sensibilität der einzelnen Achsenskelettbereiche, die genetische Sensibilität des Zervikalbereiches, die Empfindlichkeit des ersten Zervikalsegmentes gegenüber Dysplasien sowie Spaltbildungen und seine Stabilität gegenüber Blockbildungen, die konstante Bevorzugung bestimmter Segmente im Zervikalbereich und die unterschiedliche Stabilität des zerviko-thorakalen Übergangsbereiches.

Zusätzlich konnten hier noch einige dosisabhängige Besonderheiten registriert werden, die sich am Tag VIII nach FCdR noch nicht gezeigt hatten. Dabei handelte es sich um die kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität mit zunehmender Dosisstärke und die danach erst deutlich zu beurteilende konstante Bevorzugung bestimmter Thorakalsegmente und Stabilität des thorako-lumbalen Übergangsbereiches.

Die kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität wurde nach

130 r beim Vergleich mit den nach 65 r erzielten Ergebnissen sehr deutlich und war sogar noch ausgeprägter als nach der höchsten FCdR-Dosis an diesem Tag. Das zeigte sich aber nicht allein am ausgedehnten Befall der Lumbal- und Sakralbereiche, sondern noch mehr an der zumindest bei den Wirbelkörpern deutlich zugenommenen Schädigung des Thorakalbereiches unter Beibehaltung der höheren Maxima im Zervikalbereich. Diese Verschiebung hatte zu einem zusätzlichen Maximum von Blockbildungen um das Segment 17 geführt, das nach der Höchstdosis von FCdR bereits schwach angedeutet war. Obwohl sich die Störungen weit nach kaudal erstreckten, kam also auch hier nach Röntgenbestrahlung die konstante Bevorzugung bestimmter Thorakalsegmente wieder zum Vorschein.

Gleichzeitig konnten in den Zervikalsegmenten - wie soeben erwähnt - noch mehr Blockbildungen als im Thorakalbereich registriert werden. Dieses Maximum war jedoch trotz extrem hoher Empfindlichkeit des Zervikalbereiches am Tag VIII geringer ausgeprägt als das am Tag XI, an dem die kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität bereits weit fortgeschritten war. Diese Feststellung spricht also auch für die bereits bei C57Bl/6 und C57Bl/10 beobachteten mehrmaligen Sensibilitätsanstiege bestimmter Zervikalsegmente.

8.2 EINZELERGEBNISSE

Da sich wesentliche Dosis-Wirkungsbeziehungen nach Applikation von Röntgenstrahlen lediglich in den beiden letzten Versuchsreihen ergaben, konnten nur wenige deutliche Beobachtungen in Ergänzung zu den bereits in der Übersicht beschriebenen Befunden gemacht werden. Da diese im Detail bereits in Tab. 12, 13 und 14 a - f wiedergegeben werden, kann hier auf eine eingehende Beschreibung verzichtet werden.

DISKUSSION

- I. Eine Beschreibung induzierter Fehlbildungen des Achsenskeletts kann erst nach Abgrenzung gegenüber einer Fülle von Variationen vorgenommen werden.

Green (1962) und Zünkeler (1963) befaßten sich mit den Problemen, die im Zusammenhang mit Variationen der Wirbelsäule bei Mensch und Tier auftreten. Zünkeler wies auf die Bedeutung hin, die die genaue Kenntnis der Variationen für die Teratologie der Wirbelsäule hat. Es handele sich im Gegensatz zu Wirbelsäulenmißbildungen um physiologische Erscheinungen mit möglichem 'pathogenetischen Wert'.

Diesen physiologischen Varianten mit 'pathogenetischem Wert' müssen pathologische Varianten der Wirbelsäule gegenübergestellt werden, wie sie beispielsweise von Degenhardt (1961) beschrieben wurden. In dieser Arbeit wurde u. a. auf 'die in der Literatur mehrfach beschriebenen familiären Häufungen multipler Wirbelsäulenfehlbildungen mit deutlicher Variabilität in der Art und Ausprägung der Störungsmuster' hingewiesen. Weiterführend konnte der Autor anhand von Befunden der vergleichenden Erbpathologie verdeutlichen, 'daß auch für die Manifestation multipler Fehlbildungen der Wirbelsäule mit intrafamiliärer Variabilität klare Erbgänge bei der Maus vorliegen'. Dabei überrasche immer wieder die Konstanz der Expressivität einzelner Mutanten.

- II. Betrachtet man nun das Spektrum spontan aufgetretener Achsenskelettmißbildungen in unseren Kontrollreihen, so zeigt sich auch hier, daß bestimmte Mißbildungstypen mit einer für die einzelnen Inzuchtstämme charakteristischen Häufigkeit und Lokalisation auftreten.

Fuhrmann (1974) erklärte dieses Verhalten damit, daß die genetische Ausstattung des betreffenden Stammes eine spezifische Prädisposition bedinge, die unter der Einwirkung ungerichteter 'Mikrotraumen' der Umwelt bevorzugt zu den betreffenden Fehlbildungen führe. Ein aus genetischen Gründen labiler Entwicklungsschritt sei besonders leicht

störbar. Das erwartete Ergebnis eines teratologischen Experiments wäre eine besondere Steigerung der Incidenz gerade dieser, spontan bereits häufigen Mißbildungen.

Könnte man die Theorie Fuhrmanns uneingeschränkt auf alle teratogenetischen Experimente verwenden, müßte die Dysplasierate - ausgehend von der Relation spontan aufgetretener Dysplasien zu Blockbildungen bei den Stämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 (s. Tab. 1) - weit über der Blockbildungsrate liegen. In diesen Versuchsreihen traten jedoch mit zunehmender Sensibilität weitaus mehr Blockbildungen als Dysplasien auf.

Weiterhin müßte nach Fuhrmanns Theorie - der Relation spontan aufgetretener Achsenskelettmißbildungen beim Stamm C57Bl/6 zu C57Bl/10 (s. Tab. 1) folgend - beim Stamm C57Bl/6 mit einer weitaus höheren Rate an Achsenskelettmißbildungen gerechnet werden. Diese Erwartung wird ebenfalls nicht erfüllt (vgl. Tab. 16). Die Unterschiede zwischen C57Bl/6 und C57Bl/10 - zumindest im Hinblick auf die Sensibilität des Achsenorgans - sind insgesamt gesehen viel geringer als man beim Vergleich der einzelnen Stadien miteinander zunächst vermuten konnte, obwohl sich im Detail deutliche Unterschiede in bezug auf die Häufigkeit einzelner Fehlbildungstypen und die Lokalisation bzw. Ausdehnung der Sensibilitätsmaxima ergeben. Hierbei spielt u. a. auch der Entwicklungsstand der Organanlagen eine wesentliche Rolle, worauf in vielen teratologischen Arbeiten immer wieder hingewiesen wird. Yamamura (1969) konnte zeigen, daß eine direkte Beziehung zwischen dem Entwicklungsstand der Organanlagen und der Anzahl der Somiten besteht und daß Embryonen mit sehr verschiedenen Somitenzahlen in einem bestimmten chronologischen Stadium existieren. Im ganzen betrachtet sei der Entwicklungsstand der Embryonen in der früheren Phase der Organogenese (Tag VIII - X der Gravidität) im Stamm C57Bl/10 fortgeschrittener als im Stamm C57Bl/6, obgleich individuelle Unterschiede innerhalb der Stämme vorhanden seien. Auf die von ihm diskutierten möglichen Ursachen der Unterschiede soll hier nicht näher eingegangen werden. U. a. stellte er auch fest, daß beim

Stamm C57Bl/10 die Somitenbildung etwas eher beginnt als beim Stamm C57Bl/6.

Die teilweise recht beachtlichen Unterschiede in der Frequenz einzelner Mißbildungstypen in chronologisch gleichen Stadien bei nicht wesentlich differierender Gesamtempfindlichkeit der Achsenskelette dürfte somit überwiegend Ausdruck der unterschiedlichen Entwicklungsgeschwindigkeiten der beiden miteinander verwandten Mäuseinzuchtstämme sein.

Betrachtet man die Summen aller registrierten Einzelmißbildungen, liegt das Sensibilitätsmaximum des Achsenskeletts beim Stamm C57Bl/6 eindeutig am Tag IX+6, beim Stamm C57Bl/10 hingegen am Tag VIII+18. Diese Beobachtung deckt sich gut mit den von Yamamura erhobenen Befunden. Fränz und Degenhardt (1969) konnten anhand der Summen mißgebildeter Wirbelsegmente bei beiden Stämmen ein Sensibilitätsmaximum am Tag IX erfassen, wiesen aber bereits aufgrund von ihnen beobachteter unterschiedlicher Sensibilitätsmaxima einzelner Wirbelsäulenabschnitte auf die unterschiedlich schnelle Entwicklung in beiden Mäuseinzuchtstämmen hin.

Die graphischen Darstellungen insbesondere der Wirbelkörpermißbildungen in Abb. 10 geben die Folgen der von Yamamura beschriebenen früher beginnenden Somitenbildung und der schnelleren Entwicklung der Embryonen des Stammes C57Bl/10 wieder. Darüber hinaus weist der mehr gestauchte Kurvenverlauf insbesondere bei Blockbildungen auf eine geringere Variabilität im Entwicklungsstand der Embryonen beim Stamm C57Bl/10 hin.

Trotz einzelner prozentualer Unterschiede, die durch die unterschiedliche Entwicklungsgeschwindigkeit erklärt werden können, ergaben sich bei beiden Inzuchtstämmen die im folgenden beschriebenen Gesetzmäßigkeiten:

1. Rechts-Links-Unterschiede können unter Berücksichtigung aller Mißbildungstypen in keinem der drei Achsenskelettbereiche nachgewiesen werden.
2. Bei beiden Mäuseinzuchtstämmen treten die gleichen Mißbildungstypen auf, jedoch mit spezieller Vertei-

lung auf die einzelnen Teilbereiche des Achsenskeletts. Im Bereich der Wirbelkörper überwiegen Blockbildungen, Dysplasien und Spaltbildungen, im Bereich der Wirbelbogen Blockbildungen, Hypoplasien und Aplasien.

3. Innerhalb der einzelnen Teilbereiche bestehen zusätzlich spezielle Verteilungsmuster, wie sich zumindest bei den Wirbelbogen in Stadien ausgeprägter Sensibilität zeigen läßt. Blockbildungen dominieren in dorsalen Abschnitten, Hypoplasien in wirbelkörpernahen und dorsalen Bereichen, Aplasien in wirbelkörpernahen und lateralen Wirbelbogenbereichen.
4. Für jeden Mißbildungstyp läßt sich eine sensible Phase mit einem Bereich maximaler Reaktion auf das teratogene Agens abgrenzen. Dabei ergeben sich teilweise recht beachtliche Unterschiede innerhalb eines jeden Achsenskelettbereiches wie auch beim Vergleich der drei Achsenskelettbereiche miteinander (s. Abb. 10).
5. Die Häufigkeit der Mißbildungstypen ist nicht automatisch mit der Länge ihrer sensiblen Phasen korreliert. Es scheint zwar ein gewisser Zusammenhang insofern zu bestehen, als die häufigsten Mißbildungen während der längsten sensiblen Phase entstanden sind. Umgekehrt können aber auch während kurzer sensibler Phasen relativ viel Fehlbildungen hervorgerufen werden, wie bei Rippenmißbildungen deutlich wird. Ebenso wenig bedeuten gleichlange sensible Phasen gleiche Mißbildungsfrequenz. Demzufolge sind beispielsweise im Wirbelkörperbereich Blockbildungen insgesamt signifikant häufiger als Dysplasien bei gleichlangen sensiblen Phasen. Im Vergleich dazu waren Blockbildungen in den Kontrollreihen seltener als Dysplasien aufgetreten. Noch deutlicher wird dieses Verhalten bei Hypoplasien, die im Bereich der Wirbelkörper und -bogen während der gleichen sensiblen Phase entstanden sind, im Wirbelbogenbereich jedoch häufiger registriert werden konnten. Das zuletzt erwähnte Beispiel zeigt u. a. auch, daß es keine deutlichen Beziehungen zwischen der Länge einer sensiblen Phase

oder der Häufigkeit bestimmter Mißbildungstypen und der von Degenhardt (1968) beschriebenen abgestuften Sensibilität der Wirbelkörper- zur Wirbelbogen- und zur Rippenreihe gibt. Hierzu muß ohnehin bemerkt werden, daß die Registrierung von Einzelmißbildungen in den besonders sensiblen Stadien Tag VIII+18 und IX eine ausnahmsweise stärkere Schädigung der Rippen als der Wirbelbogen erkennen läßt. Somit ergeben sich auch hier wieder deutliche Hinweise auf voneinander unabhängige Entwicklungswege der einzelnen Mißbildungstypen.

6. In bezug auf die voranschreitende intrauterine Entwicklung reagieren die einzelnen Wirbelsäulensegmente unterschiedlich. Die Folgen der von Degenhardt und Fränz (1968) festgestellten kranio-kaudalen Verschiebung in der Empfindlichkeit können jetzt nach Registrierung von Einzelmißbildungen wesentlich ergänzt werden:
 - a) Das erste Zervikalsegment erweist sich gegenüber Blockbildungen als relativ stabil, ausgeprägt sensibel jedoch gegenüber Spaltbildungen und Dysplasien.
 - b) Die Stabilität der zerviko-thorakalen und thorako-lumbalen Übergangsbereiche bezieht sich lediglich auf mediane sagittale Spaltbildungen, Hypoplasien und Aplasien und nur bedingt auf Dysplasien, nicht jedoch auf Blockbildungen.
 - c) An dieser kranio-kaudalen Verschiebung sind nicht alle Mißbildungstypen in gleichem Maße beteiligt, wie bereits an den unterschiedlichen Lokalisationen einiger Sensibilitätsmaxima deutlich wird.
 - d) In der von Degenhardt und Fränz (1968) als genetisch besonders sensibel bezeichneten Halswirbelsäule können mehrere Wellen der Sensibilität festgestellt werden. Diese Beobachtung kann insbesondere im Wirbelkörperbereich anhand von Blockbildungen gemacht werden, ist aber auch bei anderen Mißbildungstypen wie auch im Bereich der Wirbelbogen zumindest angedeutet.

- e) Blockbildungen treten auch unabhängig von der kranio-kaudalen Sensibilitätsverschiebung im Bereich der Wirbelkörper relativ konstant um die Segmente 3 und 18 auf, im Bereich der Wirbelbogen um die Segmente 5 und 13. Diese Segmente werden mit zunehmender Sensibilität als erste betroffen und reagieren auch nach der Verschiebung des Sensibilitätsmaximums weiterhin verhältnismäßig sensibel, zum Teil derart stark, daß ähnlich wie in der Halswirbelsäule auch im Thorakalbereich erneute Sensibilitätswellen angedeutet sind.

Russel (1956) konnte nach Röntgenbestrahlung ebenfalls zwei unterschiedliche kritische Perioden für den Bereich der oberen Halswirbelsäule, speziell im Bereich des Atlas, mit einer zeitlichen Verschiebung von 72 Stunden registrieren. Degenhardt und Fränz (1969) konnten diese Beobachtungen beim Stamm C57Bl/KS bestätigen.

Ohmori (1970) schrieb, daß es bei Versuchen mit A-Hypervitaminose für die Entstehung von Lendenrippen ebenfalls zwei empfindliche Phasen gibt. Darüber hinaus konnte er bei den Stämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 nach FCdR und beim Stamm C57Bl/6KS nach Röntgenstrahlen noch eine dritte Erhöhung der Halsrippenrate beobachten, die jedoch nach FCdR weniger deutlich ausgeprägt war. Zugleich wies Ohmori indirekt auch auf zu große Zeitabstände bei den Experimenten hin als mögliche Ursache dafür, daß andere Autoren keine mehrfachen Sensibilitätswellen erfassen können.

Auch Degenhardt und Fränz (1969) konnten bei ihren Versuchen mit dem bereits erwähnten Stamm C57Bl/KS eine von kranial nach kaudal laufende Sensibilitätswelle im Wirbelbogenbereich zwischen Tag VIII+8 und IX+8 beobachten sowie eine zweite Welle ebenfalls ausgehend von der Zervikalregion, aber ca 24 - 36 Stunden später (Tag X+8). In einer weiteren Arbeit erwähnte Ohmori (1967), daß auch für bestimmte Mißbildungstypen mehr als nur eine sensible Phase demonstriert werden konnten. In diesem Zusammenhang zitierte er Murakami und Kameyama (1963, 1964), die bei Zervikal- und Thorakalwirbeln jeweils

zwei sensible Phasen nach Röntgenbestrahlung, aber nur eine sensible Phase nach Hypoxie nachweisen konnten, während Lumbalwirbel nach Röntgenstrahlen oder Hypoxie lediglich eine sensible Phase aufwiesen.

Russel (1956) berichtete ebenfalls in ihrer bereits oben zitierten Arbeit über unterschiedliche sensible Phasen für Mißbildungen der Wirbelbogen und vermutete eine unabhängige Entstehung von denen im Bereich der Wirbelkörper. Hier sei bemerkt, daß die bisher diskutierten Ergebnisse der dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuchsreihen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Fehlbildungen der Wirbelkörper und denen der Wirbelbogen erkennen lassen. Aussagen, wie die von Degenhardt (1961), allerdings auf den Menschen bezogen, '...charakteristische Fehlbildungen der Wirbelkörperreihe mit sekundär abhängigen Störungen der Wirbelbogenreihe...' dürften am ehesten auf einem zufälligen Zusammentreffen basieren und nur eine Vermutung wiedergeben.

Searle (1954 a) fand anhand seiner Auswertungen von Skelettvariationen unbehandelter Mäuseinzuchtstämme - auch C57Bl-Stämme - ebenfalls Hinweise für eine strikte Trennung von Fehlbildungen der Wirbelkörper von denen der Wirbelbogen. Die Hälfte der Fusionen der Axis mit C_3 und 40 % aller Fusionen zwischen C_3 und C_4 sei ventral gelegen, jedoch alle weiter kaudal gelegenen Fusionen betreffen die Bogen.

In einer ergänzenden Arbeit (1954 b) ging der gleiche Autor auch auf die ausgeprägte Sensibilität der Halswirbelsäule ein - speziell der ersten vier Segmente, die ganz besonders störanfällig seien. Searle vermutete, daß die morphogenetischen Prozesse, die diese besonderen Wirbel entstehen lassen, komplexer Natur seien und daß das Gleichgewicht zwischen diesen Prozessen schon bei geringen Änderungen der Umgebung gestört werden könne. Abschließend ließ der Autor eine gewisse genetische Kontrolle bei der Ausbildung bestimmter Anomalien gelten. Die Manifestation der von ihm beschriebenen seltenen Variationen sei jedoch überwiegend auf nicht genetische Faktoren zurückzuführen. Eine Übersicht genetischer und

nicht-genetischer Faktoren, die für die Ausbildung von Variationen in Frage kommen, findet sich in einer früheren Arbeit Searles (1954 a).

III. Die Ergebnisse der Versuchsreihen mit Dosis-Wirkungsbeziehungen ergänzen und verdeutlichen die vorstehend aufgeführten Gesetzmäßigkeiten.

Keine oder nur unwesentliche Dosis-Wirkungsbeziehungen ergeben sich für die in den einzelnen Achsenskelettbereichen ohnehin seltenen Mißbildungstypen. Hieraus wird besonders deutlich, daß der Zeitpunkt der Applikation eine wesentlich größere Rolle spielt als die Dosishöhe des teratogenen Agens. So können beispielsweise die im Bereich der Wirbelkörper selten aufgetretenen Hypoplasien und Aplasien auch nach Erhöhung auf 20 mg am Tag XI nicht mehr registriert werden, während sie am Tag VIII bereits bei niedrigsten Dosisstufen hervorgerufen werden. An dem besonders empfindlichen Tag IX kann bereits mit 5 mg die gleiche Hypoplasierate erzeugt werden wie am Tag VIII nach 10 mg. Eine Verdopplung der Dosis führt zu einem signifikanten Anstieg, weitere starke Dosiserhöhungen bleiben jedoch ohne Auswirkung auf diesen Mißbildungstyp.

Am wenigsten Einfluß hat die Höhe der Dosis auf die Ausbildung von Aplasien im Wirbelkörperbereich, die selbst am besonders sensiblen Tag IX keinerlei Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen lassen.

Für die Entstehung von Dysplasien im Bereich der Wirbelbogen spielt die oben angeführte Phasenspezifität eine noch wesentlich größere Rolle als die absolute Höhe des teratogenen Agens.

Spaltbildungen sind im Wirbelbogenbereich sehr selten und zeigen die geringste Dosisabhängigkeit.

Die deutlichsten Dosis-Wirkungsbeziehungen lassen sich für die in den einzelnen Achsenskelettbereichen dominierenden Mißbildungstypen bereits bei sehr niedrigen Dosisstufen nachweisen. Dementsprechend zeigen die im Wirbelkörperbereich dominierenden Blockbildungen und Dysplasien

an den Tagen VIII und IX bereits ab niedrigster Dosis signifikante Anstiege über das Kontrollniveau. Die im Wirbelbogenbereich dominierenden Blockbildungen steigen infolge der etwas geringeren Sensibilität dieses Achsen-skelettbereiches erst bei entsprechend höheren Dosisstufen signifikant über das Kontrollniveau. Welche Bedeutung dabei der Phasenspezifität zukommt, zeigt ein Vergleich mit den Ergebnissen am Tag XI. In dieser Versuchsreihe kann eine wesentliche Steigerung der Mißbildungs-raten der Wirbelsäule erst nach Erhöhung auf 20 mg FCdR erzielt werden. Die Gesamtmißbildungsrate bleibt jedoch aufgrund der zu diesem Zeitpunkt geringeren Sensibilität weit hinter dem entsprechenden Wert vom Tag IX zurück. Davon abgesehen zeigen die Wirbelkörper am Tag XI im Gegensatz zu Tag IX eine viel stärkere, die Wirbelbogen und Rippen eine viel schwächere Reaktion nach 20 mg. Zusätzlich treten noch stärkere Verschiebungen in der Relation der Mißbildungstypen zueinander auf. Diese führen zu einer absoluten Dominanz von Blockbildungen, die am Tag XI nach 20 mg sogar noch stärker ausgeprägt ist als an dem besonders sensiblen Tag IX nach 40 mg. Die am Tag XI nach 20 mg FCdR erzielten Ergebnisse unterscheiden sich völlig von den bisher gemachten Beobachtungen und lassen demnach nur den Schluß zu, daß FCdR zu diesem Zeitpunkt in einen völlig anderen Entwicklungsprozeß eingreift. Hierauf soll weiter unten eingegangen werden. Auf die unterschiedliche Reaktion von Wirbelkörpern und Wirbelbogen über eine alleinige abgestufte Sensibilität hinaus wurde bereits mehrfach hingewiesen. Auch hier in den Versuchsreihen mit Dosis-Wirkungsbeziehungen ist die bei Wirbelkörpern und -bogen unterschiedliche Verstärkung der Dominanz bestimmter Mißbildungstypen mit zunehmender Dosishöhe ein Argument dafür, daß echte Unterschiede zwischen Wirbelkörpern und Wirbelbogen bestehen. So läßt sich die Hypoplasierate am besonders sensiblen Tag IX im Bereich der Wirbelkörper ab 10 mg nicht mehr durch weitere Dosissteigerungen erhöhen, während im Bereich der Wirbelbogen bei jeder weiteren Dosiserhöhung signifikante Anstiege dieses Mißbildungstyps zu verzeich-

nen sind. Hypoplasien und Aplasien treten also nicht nur prozentual häufiger, sondern auch spezifisch bevorzugt in den Wirbelbogen auf.

Weiterhin kann bereits aus den Verschiebungen in der Relation der einzelnen Mißbildungstypen zueinander mit steigender Dosishöhe auf unterschiedliche Entstehungswege geschlossen werden, wie bei Dysplasien und Blockbildungen besonders deutlich wird.

Degenhardt (1967) bezeichnete den geringsten Grad einer Wirbelkörperfehlbildung als dysharmonische Formbildung (= Dysplasien in dieser Arbeit), die dementsprechend in diesen Versuchsreihen durch niedrigste Dosisstufen ausgelöst werden können und auch deutliche Dosis-Wirkungsbeziehungen aufweisen. Die Frequenz dieser leicht auslösbaren Formbildungsstörungen (vgl. Tab. 1) bleibt jedoch bei höchsten Dosisstufen hinter der Blockbildungsrate zurück. Die gleiche Beobachtung hat bei den Versuchen mit C57Bl/6 und C57Bl/10 in den relativ späten sensiblen Stadien Tag IX+6/IX+18 bis einschließlich Tag XI/XII gemacht werden können, also außerhalb des eigentlichen Maximums teratogener Reaktion.

Noch deutlichere Hinweise auf voneinander unabhängige Entwicklungswege der einzelnen Mißbildungstypen ergeben sich durch wesentliche Unterschiede in der segmentalen Verteilung und Frequenz. Hierauf wurde bereits weiter oben hingewiesen.

Hinsichtlich der segmentalen Verteilung wurden auch hier in den Versuchsreihen mit Dosis-Wirkungsbeziehungen im Prinzip die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie in den beiden zuvor beschriebenen Versuchsreihen festgestellt. Im Gegensatz zu den Befunden am Tag VIII ließ sich am Tag IX mit steigender Dosis sogar eine kranio-kaudale Verschiebung der Empfindlichkeit beobachten.

In der Einleitung wurde bereits auf die Umwandlung von FCdR in FUDr hingewiesen. Ohmori (1972) und Sasaki und Ohmori (1973) befaßten sich ausführlich mit der Aufnahmegeschwindigkeit, Weiterverarbeitung und Exkretion von FUDr bei Mäusen. Sie konnten zeigen, daß bereits nach kleinsten Dosen von FUDr innerhalb einer Stunde sehr

hohe Konzentrationen in mütterlichem und fetalem Gewebe vorlagen. Nach wesentlichen Dosissteigerungen war die inkorporierte FUDR-Menge im maternellen Gewebe deutlich angestiegen, während bei Embryonen nur eine leichte Erhöhung gemessen werden konnte. Ihre Ergebnisse zeigten, daß bei einem hohen Angebot von FUDR ein genügend großer Anteil für längere Zeit im Körper verbleibt, um sogar in die neuentwickelten Zellen der S-Phase eingebaut zu werden. Dementsprechend werden hier am Tag IX mit ansteigender Dosishöhe zunehmend weiter kaudal gelegene Segmente geschädigt. Besonders deutlich wird dieses Verhalten bei Blockbildungen der Wirbelkörper. Die bei diesem Mißbildungstyp nach Erhöhung von 20 mg auf 40 mg FCdR erzielte Verschiebung des Sensibilitätsmaximums im Thorakalbereich um zwei Segmente kaudalwärts entspricht etwa einem Zeitraum von 6 Stunden (Yamamura, 1969). Tatsächlich ergibt sich nach Applikation von 40 mg FCdR am Tag IX ein etwa gleiches Mißbildungsspektrum wie am Tag IX+6 nach 10 mg.

Diese Phänokopie bestimmter Fehlbildungen einer besonders sensiblen Phase durch Dosiserhöhungen in weniger sensiblen Phasen ist jedoch nach den hier vorliegenden Ergebnissen lediglich während eines eng umschriebenen Zeitraums maximaler teratogener Reaktion möglich. Außerhalb dieser eng umschriebenen Phase gelingt es wohl noch, annähernd gleiche Gesamtmißbildungsraten zu erzielen, im Detail kommt es jedoch zu ausgeprägten Verschiebungen in der Relation der einzelnen Mißbildungstypen zueinander. Hierin ergibt sich eine Übereinstimmung mit Ohmori (1967), der als Ergebnis seiner Analysen von Achsenskelettmißbildungen mitteilte, daß sich Typ, Lokalisation und Größe der Defekte systematisch änderten entsprechend Dosishöhe und Zeitpunkt der Behandlung.

Besonders deutlich werden diese Verhältnisse beim Vergleich mit den Ergebnissen am Tag XI. Darüber hinaus zeigen Blockbildungen in dieser Versuchsreihe ein unerwartet hohes Maximum im Zervikalbereich. Dieses übersteigt nicht nur die zugleich im unteren Thorakal- und oberen Sakralbereich aufgetretenen Maxima, sondern überragt auch noch

das am Tag IX nach 20 mg im Zervikalbereich aufgetretene Maximum. Im Gegensatz dazu liegt das am Tag XI im Thorakalbereich registrierte Maximum weit unter dem vergleichbaren vom Tag IX. Diese Beobachtung entspricht nicht den bei dieser hohen Frequenz erwarteten Ergebnissen, denn gerade bei Blockbildungen der Wirbelkörper kann, wie oben bereits erwähnt, eine deutliche kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität registriert werden. Hieran zeigt sich noch einmal ganz deutlich, daß die Wirbelkörper des Zervikalbereiches auch in späten Entwicklungsstadien nochmals ausgeprägt sensibel zu reagieren vermögen. Zugleich ist diese unterschiedliche segmentale Verteilung und Frequenz am Tag XI ein weiterer Hinweis dafür, daß FCdR zu diesem Zeitpunkt in einen völlig anderen Entwicklungsprozeß eingreift, worauf bereits hingewiesen worden ist. Genaue embryologische Daten zur Klärung der Frage, in welche speziellen Entwicklungswege FCdR eingreift, um die hier vorliegenden Störungsmuster auszulösen, liegen leider nicht vor.

Schneider (1972) wies auf den Zusammenhang zwischen den am Tag XI im Vordergrund stehenden akralen Differenzierungsprozessen und der zu diesem Zeitpunkt beginnenden Einwanderung von Blutgefäßen in die Zwischenräume der Finger und Zehen mit anschließendem Zerfall der Zwischengewebe hin. Dieser Entwicklungsvorgang werde offensichtlich durch FCdR gestört. Er zitierte Bro-Rasmussen et al. (1971), deren elektronenoptische Untersuchungen 24 Stunden nach Applikation von FCdR bei Mäusen am Tag XI Schädigungen der Gefäße ergaben. Auch Hässner (1972) konnte bei seinen histomorphologischen Analysen der durch FCdR in der frühen Organogenese induzierten Störungen bei Embryonen des Stammes C57Bl/10 feststellen, daß ab Tag X schwere Schädigungen des Blut- und Gefäßsystems mit einem Maximum am Tag XI im Vordergrund stehen. Töndury (1958) und Hintzsche (1928) beschrieben die wesentliche Bedeutung der Blutgefäße bei der Verknöcherung der Wirbelsäule. Es bestehe ein Zusammenhang zwischen der frühen Form des Wirbelkörperkerns und der Einsprossung der den

Knorpel versorgenden Gefäße, ohne daß diese eine maßgebende Rolle bei der Entstehung von Wirbelkörpermißbildungen spielten (Töndury, 1958; Schinz und Töndury, 1942).

Bisher kann für Mißbildungen in frühen sensiblen Stadien kein Zusammenhang mit Schädigungen des Blut- und Gefäßsystems nachgewiesen werden. Es bleibt jedoch die Vermutung, daß insbesondere am Tag XI ein Zusammenhang zwischen der Schädigung des Blut- und Gefäßsystems und dem speziellen Mißbildungsspektrum besteht.

An dieser Stelle sei nochmals an das im Vergleich zu Tag IX nach 20 mg FCdR hier am Tag XI nach 20 mg unerwartet hohe Maximum im Zervikalbereich (3. Sensibilitäts-welle?) erinnert, während das Maximum im Thorakalbereich weit unter dem von Tag IX liegt. Interessanterweise beschrieb Christopoulos (1970) bei elftägigen Mäuseembryonen, daß die Somiten schon in die lockeren und dichten Abschnitte aufgeteilt sind und die Intersegmentalarterien in der Halswirbelsäule etwa in der Mitte des lockeren Sklerotomabschnittes liegen, in der Brustwirbelsäule jedoch noch zwischen dem lockeren und dem dichten Abschnitt. Ob und welche Konsequenzen sich hieraus im Hinblick auf ein bestimmtes Mißbildungsspektrum ergeben, kann hier noch nicht abschließend beurteilt werden. Blechschmidt (1957) zumindest scheint dem Blutgefäßsystem doch eine größere Bedeutung zuzumessen, wenn er schreibt, die Gliederung der Wirbelsäule entstehe nicht allein in topogenetischer Abhängigkeit vom Neuralrohr und von der Chorda, sondern zugleich in topogenetischer Abhängigkeit von den ersten segmentalen Blutgefäßen. Auch Ingalls et al. (1957) erwähnten, daß die teratogene Reaktion u. a. vom Entwicklungsstand des Gefäßsystems mitbestimmt wird. An dieser Stelle sei auch auf die Zusammenstellung teratologischer Versuchsreihen bei Grote (1969, 1971) hingewiesen, in denen direkt oder indirekt über das Blutgefäßsystem letztlich in allen Fällen durch eine Kette fehlerhafter Stoffwechselprozesse die gleichen Fehlbildungen erzielt wurden.

Weiterführend sei an dieser Stelle noch auf Goerttler (1964) verwiesen, der die histopathologischen Phänomene

in embryo-fetalen Parenchymenten und Geweben sowie die möglichen Folgen einer Schädigung eingehend beschrieb. In dieser Arbeit wurde u. a. auch auf die formalen Möglichkeiten nach Schädigung einer bilateral symmetrischen Anlage, etwa eines Wirbelkörpers, eingegangen. Der Weg zur Mißbildung sei die Resultante aus reaktiven und regenerativen Prozessen im Gefolge einer primär unvollkommenen Anlage oder einer Schädigung von Blastemen. Der Autor sehe keinen prinzipiellen Unterschied zwischen einer Mißbildung durch Beeinträchtigung der Anlage eines Organs oder im Gefolge einer sekundären Zerstörung des primitiv differenzierten Blastemes..., zumal das Endresultat das gleiche sein könne.

Klein-Obbink und Dalderup (1964) fanden bei der Ratte nach Thalidomid nach 100 mg überwiegend die Segmente C1 und C2 geschädigt. Nach Verdopplung der Dosis auf 200 mg konnten sie das Maximum teratogener Reaktion mit kranio-kaudaler Verschiebung in den Segmenten C3 und C4 lokalisieren. Beide Autoren maßen eine gewisse Bedeutung der Tatsache zu, daß Wirbelmißbildungen dort auftreten, wo eine Störung der Innervation der oberen Extremität ebenfalls auftreten könnte.

Auch Russel (1956) vermutete bereits, Skelettmißbildungen könnten auf Veränderungen in anderen Systemen, insbesondere dem Nervensystem, hinweisen oder von diesen abhängig sein.

- IV. Beim Goldhamsterstamm treten die gleichen Mißbildungstypen wie in den zuvor beschriebenen Versuchsreihen auf. Degenhardt et al. (1971) konnten eine dieser Spezies eigentümliche extrem hohe Sensibilität gegenüber FCdR beobachten. Bereits bei 5 mg/kg FCdR lag die Resorptionsrate höher als 80 %. Trotz dieser extrem hohen Empfindlichkeit können bis einschließlich 0,625 mg FCdR keine wesentlichen Dosis-Wirkungsbeziehungen registriert werden. Nach 1,25 mg FCdR kommt es dann zu einem abrupten Frequenzanstieg im Sinne einer Alles-oder-Nichts-Regel. Eine ähnliche Reaktion kann bei der Maus nach der relativ hohen Dosis von 20 mg FCdR am Tag XI ebenfalls beob-

achtet werden. Im Zusammenhang mit dieser besonders hohen Sensibilität scheint die bemerkenswert kurze Zeit der Embryonalentwicklung des Goldhamsters von besonderer Bedeutung zu sein. So konnte Yamamura (1969) anhand der meisten embryologischen Parameter (Somitenzahl, Variabilität in der Anzahl der Somiten, Wendung der Embryonen usw.) zeigen, daß der Entwicklungsstand beim Hamster am Tag IX mit dem der Maus am Tag X verglichen werden kann. Einzig das Neuralrohr sei deutlich weiter entwickelt als am Tag X bei der Maus.

Fränz und Degenhardt (1969) teilten mit, die Lokalisation der Wirbelkörper- und Rippenmißbildungen am Tag IX beim Goldhamster stimme mit denen bei der Maus am Tag IX überein. Im Hinblick auf die Wirbelbogen ähnelten die Ergebnisse der Experimente mit dem Goldhamster jedoch denen bei der Maus am Tag VIII. Derartige Übereinstimmungen ergeben sich bei Registrierung von Einzelmißbildungen in keiner Weise. Eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei der Maus von Tag IX ergibt sich nur insofern, als die Rippen beim Hamster noch häufiger betroffen sind als die Wirbelbogen. An dieser Stelle sei nochmals auf die unter 7.1.4 aufgeführten Unterschiede zwischen beiden Spezies hingewiesen. Embryologische Daten zur Deutung dieser Befunde liegen leider nicht vor.

Die auch beim Goldhamster vorgenommenen Dosissteigerungen führen wie bei der Maus zu einer verlängerten Einwirkung des teratogenen Agens auf bereits betroffene Organanlagen sowie zu einer Schädigung weiterer Organe mit zeitlich verschobener sensibler Entwicklungsphase oder höherer teratogener Reizschwelle. Dementsprechend kommt es zumindest andeutungsweise auch beim Goldhamster mit ansteigender Dosis zu einem nochmaligen Sensibilitätsanstieg im Wirbelbogenbereich, der bei den Wirbelkörpern zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht oder nicht mehr erfaßt werden kann. Weitere Übereinstimmungen mit den Befunden bei der Maus am Tag XI ergeben sich im Hinblick auf die kranio-kaudale Sensibilitätsverschiebung, ersichtlich durch die Schädigung weiter kaudal gelegener Segmente mit zunehmender Dosishöhe. Diese Befunde bestä-

tigen demnach am ehesten die Beobachtungen Yamamuras. Abschließend soll darauf hingewiesen werden, daß die in den vorangegangenen Versuchsreihen in Abhängigkeit von Gestationsalter und/oder Dosishöhe deutlich gewordenen Prinzipien letztlich auch beim Goldhamster gelten und vermutlich auch auf andere Spezies übertragen werden können.

Claussen (1971) fand nach Injektion von 6-Amino-nicotinsäureamid beim Kaninchen am Tag IX (10 - 14 Somitenpaare) mit einer Ausnahme keine Mißbildungen der Halswirbelsäule und der oberen Brustwirbel bei den examinierten Jungtieren. Daraus zog der Verfasser den Schluß, nach Ausbildung der Somitenpaare habe die Wirbelsäule in diesem Abschnitt ihre sensible Phase bereits durchlaufen. Die bisher gemachten Ausführungen lassen begründete Zweifel an dieser und ähnlichen Aussagen aufkommen.

- V. Für den Vergleich zwischen Achsenskelettmißbildungen nach FCdR und nach Röntgenstrahlen liegen bereits Untersuchungen von Degenhardt und Fränz (1969) vor. Die Autoren fanden nach Applikation von Röntgenstrahlen Gipfel toxischer und teratogener Reaktion annähernd 40 - 48 Stunden früher als in den Versuchsreihen mit FCdR. In Ergänzung hierzu sei eine Arbeit von Kocher (1970) erwähnt, der die Ursache für relativ geringfügige Unterschiede in der Reaktion auf TEM-Injektion und Röntgenbestrahlung beim Hühnchen in der unterschiedlichen Art des Eintritts der beiden Noxen in den Keim und dort zusätzlich auch in den unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Einsetzen ihrer cytostatischen Wirkung sah. Daß die ursächlichen Zusammenhänge jedoch komplexerer Natur sind, zeigte der Autor zugleich an anders gearteten Unterschieden und ging auch im weiteren Verlauf auf zusätzlich beeinflussende Faktoren wie Realisationspotenzen, Empfindlichkeit gegenüber dem teratogenen Agens und Regulationsfähigkeit nach cytostatischer Schädigung ein. Die Frage, welche Bedeutung diese Faktoren für geringfügige Unterschiede in der Reaktion auf FCdR und Röntgen-

strahlen haben, soll im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht beantwortet werden.

Hier sei nochmals Emmerich (1971) erwähnt, der sich bereits ausführlich - allerdings im Hinblick auf Kopfskelettmißbildungen - mit den Unterschieden in der Reaktion auf FCdR und Röntgenstrahlen befaßt hat.

Weiterhin konnten Degenhardt und Fränz (1969) anhand von Zählungen mißgebildeter Segmente auch bei Achsenskelettmißbildungen deutliche Unterschiede in der Reaktion auf FCdR und Röntgenstrahlen nachweisen. Sie registrierten die höchste Sensibilität des Achsenorgans nach Röntgenstrahlen am Tag VII+18, nach FCdR zwischen Tag IX und XI. Im Prinzip ergibt sich jedoch - abgesehen von Frequenzunterschieden - bei Registrierung von Einzelmißbildungen nach Applikation von Röntgenstrahlen beim Mäuseinzuchtstamm C57Bl/6 am Tag VIII ein ähnliches Bild wie zum gleichen Zeitpunkt nach Applikation von FCdR. Eindeutigere Übereinstimmungen ergäben sich sicherlich beim Vergleich mit Versuchsreihen am Tag VIII mit höheren FCdR-Dosisstufen. Insgesamt gesehen können auch nach Applikation von Röntgenstrahlen die bereits in den vorangegangenen Versuchsreihen in Abhängigkeit von Gestationsalter und/oder Dosishöhe gefundenen Gesetzmäßigkeiten bestätigt werden.

Unterschiede ergeben sich neben geringfügigen Verschiebungen in der Relation der einzelnen Mißbildungstypen zueinander, insbesondere durch deutlich höhere Anstiege der Mißbildungsfrequenz nach Röntgenbestrahlung. Aufgrund dieser höheren Mißbildungsraten werden beispielsweise bei der segmentalen Verteilung und Frequenz alle am Tag VIII nach FCdR gemachten Beobachtungen noch deutlicher. So können nach Röntgenbestrahlung zusätzlich dosisabhängige Besonderheiten registriert werden, die sich am Tag VIII nach FCdR noch nicht gezeigt haben. Dabei handelt es sich vor allen Dingen um die kranio-kaudale Verschiebung der Sensibilität mit zunehmender Dosisstärke. Diese Verschiebung nach der Höchstdosis von 130 r führt zu einem zusätzlichen Maximum von Blockbil-

dungen um das Segment 17, das nach der Höchstdosis von FCdR lediglich schwach angedeutet war. Obwohl sich die Störungen weit nach kaudal erstrecken, kommt also auch hier nach Röntgenbestrahlung die konstante Bevorzugung bestimmter Thorakalsegmente wieder zum Vorschein. Gleichzeitig kann in den Zervikalsegmenten ein noch höherer Anstieg der Blockbildungsrate als im Thorakalbereich registriert werden. Somit ergeben sich auch nach Röntgenbestrahlung Hinweise für mehrmalige Sensibilitätsanstiege bestimmter Wirbelsäulensegmente.

Wie in allen zuvor beschriebenen Versuchsreihen kann ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Mißbildungstypen innerhalb eines Achsenskelettbereiches auch nach Röntgenbestrahlung lediglich bei Block- und Spaltbildungen der Wirbelkörper vermutet werden. Somit dürften auch die nach Röntgenbestrahlung gemachten Beobachtungen im Zusammenhang mit den unter II - IV diskutierten Gesetzmäßigkeiten nochmals die Annahme widerlegen, es bestehe allgemein eine sekundäre Abhängigkeit bzw. gegenseitige Beeinflussung in dem Sinne, daß bei der Ausbildung bestimmter Mißbildungstypen bereits die Weichen gestellt würden für weitere neue Mißbildungstypen im gleichen oder in einem anderen Segment. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse aller Versuchsreihen ganz deutlich, daß die Entstehung von Mißbildungen in den einzelnen Achsenskelettbereichen unabhängig voneinander verläuft.

Moore und Mintz (1972) stellten u. a. ein Klon-Modell der Wirbelsäule vor. Als "Klon" bezeichneten sie jede einzelne von einer Initiatorzelle ausgehende Mitosereihe fortgesetzter spezifischer Genfunktion. In vorausgegangen Versuchen fanden Gearhart und Mintz (1971) bei unterschiedlichen Somiten allophänischer Embryonen zwei genotypisch unterschiedliche Zellpopulationen. Daraus zogen sie den Schluß, daß ein Somit kein einzelner Klon sein könne. Zu seiner Entstehung bedürfe es mindestens zweier Zellen. Folglich könnten die kranialen und kaudalen Sklerotomanteile eines Somiten getrennte Klone sein, die im Falle allophänischer Embryonen unterschiedlichen

Genotyps seien.

Nach diesem Modell wird somit jeder Wirbel letztlich von vier Klonen abgeleitet: den kaudalen und kranialen Sklerotomen zweier benachbarter Somitenpaare. Die alternative Hypothese, kranialer und kaudaler Sklerotomit eines jeden Somiten könnten ein einzelner Klon sein, hielten Gearhart und Mintz (1971) für weniger wahrscheinlich. Zuvor hatten sie Sensenig (1943, 1949) zitiert, der die beiden dichteren kaudalen Sklerotome für den dominierenden Teil der Wirbelanlage hielt, der später den Wirbelbogen, die Querfortsätze sowie Teile des Wirbelkörpers wie auch der Zwischenwirbelscheibe bildet.

Die gleichzeitige Ontogenese zweier derart unterschiedlicher Teile scheint nach Gearhart und Mintz eher mit der Wahrscheinlichkeit verbunden zu sein, daß sich der ursprüngliche Sklerotom aus wenigstens zwei klonalen Initiatorzellen mit unterschiedlicher Genfunktion entwickelt (vgl. auch Gearhart und Mintz 1972). Demzufolge würden die 30 Rumpfwirbel bei der Maus von einem Minimum von lediglich 120 Zelllinien (120 komplette Klone oder aber 120 Klonteile) abstammen. Also müsse die spezifische Genkontrolle in den klonalen Ursprungszellen schon vor dem Auftreten der histologisch sichtbaren vielzelligen Sklerotome begonnen haben. Der klonale Anstoß erfolge tatsächlich bereits vor der morphologischen Ausbildung der Somiten; das wäre am Tag VII oder früher, bei der relativ großen Zahl von 120 Klonen jedoch nicht vor Tag V, da die Zellzahl der Mäuseembryonen von Tag V ziemlich gering sei (Gearhart u. Mintz, 1971).

Eine noch deutlichere Bestätigung ihres Modells erwarteten die Autoren durch Analysen der Auswirkungen mutationsauslösender Gene oder teratogenetischer Versuche, die die Skelettentwicklung beeinflussen. In diesem Fall müßten die Derivate einer oder mehrerer der vermuteten Kloneinheiten oder mit anderen Worten, der getrennten kaudalen und kranialen Sklerotome der rechten oder linken Halbwirbel, Befunde aufweisen für eine voneinander vollkommen unabhängige Empfindlichkeit gegenüber Zer-

störung oder Beschädigung.

Wenn also nach Gearhart und Mintz die kaudalen Sklerotomelemente wirklich unterschiedliche Zelllinien in sich vereinigen, muß daraus resultieren, daß bestimmte Typen induzierter Fehlbildungen, Blockbildungen beispielsweise, unabhängig voneinander im Wirbelkörper oder Wirbelbogen des gleichen Segmentes auftreten.

Wie in der vorliegenden Dissertation bereits mehrfach erwähnt, können weder direkte noch indirekte Verbindungen zwischen Mißbildungen der Wirbelkörper und denen der Wirbelbogen nachgewiesen werden. In dieser Hinsicht ergibt sich also eine Übereinstimmung mit der Hypothese des klonalen Ursprungs der Somiten und Sklerotome.

Aus dieser Hypothese leitete Mintz (1974) im Hinblick auf die Wirbelsäulenentwicklung noch eine weitere Vorhersage ab: bei der Periode, in der die Klone gestartet würden, während die Morphogenese noch nicht begonnen habe, dürfte es sich um eine besonders sensible Phase handeln in bezug auf Teratogenese, da Zellzerstörung oder -beschädigung maximiert würden durch die spätere klonale Expansion.

Entsprechend dieser Vorhersage konnte in der vorliegenden Dissertation anhand der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Mißbildungen des Achsenskeletts (vgl. Abb. 9 und 11) ein erster Sensibilitätsgipfel bereits einen Tag vor der Ausbildung der Somiten nachgewiesen werden. Ein zweites Sensibilitätsmaximum wurde 24 Stunden vor dem Sichtbarwerden der Sklerotome deutlich. Diese Beobachtungen sind ebenfalls eine Bestätigung für die Hypothese des klonalen Ursprungs der Somiten und Sklerotome.

Wie bereits weiter oben zitiert, würden nach Mintz (1974) Zellzerstörungen und -beschädigungen durch die spätere klonale Expansion extrem vergrößert. Demnach könnten Aplasien aus der Zerstörung aller vier Klone einer Wirbelanlage resultieren, Hypoplasien je nach Ausdehnung aus der Zerstörung von 1 - 3 Klonen. Weiterhin kann im Zentrum einer Schädigung stets mit stärkeren Zerstörungen (Untergang aller Klone = Aplasie) gerechnet werden

als in ihren Randbereichen (Untergang von lediglich 1 - 3 Klonen = Hypoplasie). Tatsächlich zeigen Abb. 9 und 11, daß Hypoplasien und Aplasien in ihrer segmentalen Verteilung und Frequenz nicht ganz deckungsgleich sind. Besonders deutlich wird dieser Unterschied anhand des im Vergleich zu Aplasien weiter nach kaudal verschobenen Maximums von Hypoplasien im Thorakalbereich; ähnliche Beobachtungen konnten auch beim Hamster nach 2,5 mg gemacht werden. Zudem kann Abb. 10 entnommen werden, daß die nach obigen Ausführungen leichter hervorzurufenden Hypoplasien auch noch zu einem etwas späteren Zeitpunkt registriert werden konnten.

Dieses vereinfachte, soeben auf Hypoplasien und Aplasien bezogene Klonen-Modell bedarf allerdings noch einer wesentlichen Ergänzung: nach Gearhart und Mintz (1971) liegt der Beginn der klonalen Steuerung zwischen Tag V und VII. Auf diesen Zeitraum müßten auch die Maxima von Hypoplasien und Aplasien entfallen, wenn lediglich 1 - 3 bzw. 4 Klone zerstört werden. Bei der Auswertung unserer Versuchsreihen ergibt sich jedoch im Wirbelbogenbereich das Maximum für Aplasien zwischen Tag VIII+18 und IX+6, für Hypoplasien zwischen Tag VIII+18 und IX+18 (vgl. Abb. 10). Diese beiden Mißbildungstypen können also vermutlich erst während späterer Differenzierungsvorgänge (2. Sensibilitätswelle) hervorgerufen werden, die letztlich zur Ausbildung der Sklerotome führen. Zu diesem Zeitpunkt müßte nach der Mintzschen Theorie aber ein Vielfaches der ursprünglichen Klonen-Zahl zerstört werden - ein Vorgang, der nur während maximaler Sensibilität um Tag IX ausgelöst werden kann. Demzufolge könnten Hypoplasien und Aplasien als schwerste Mißbildungen aufgefaßt werden, die man bedingt (vgl. S. 88) als Gradmesser für die Schwere einer teratogenen Reaktion bzw. ab einer bestimmten Rate zur exakten Zeitpunktbestimmung des Eintritts teratogener Noxe heranziehen kann.

Hier sei auch noch einmal an Sensenigs Beschreibung (1943, 1949) der seiner Meinung nach dominierenden dichteren (= zellreicheren) kaudalen Sklerotomanteile der

Somiten erinnert, aus denen u. a. der gesamte Wirbelbogen hervorgehe. Anhand histomorphologischer bzw. histochemischer Analysen früher Stadien (Tag V - VII) müßten sich im Gebiet dieser später als besonders dicht imponierenden kaudalen Somitenanteile deutlich höhere Mitoseraten als in den kranialen Somitenabschnitten nachweisen lassen. Mitosereichtum ist u. a. gleichbedeutend mit stärkerer Anfälligkeit gegenüber teratogenen Agentien, woraus letztlich eine höhere Mißbildungsfrequenz resultiert. Hierdurch ließe sich im Zusammenhang mit der Hypothese des klonalen Ursprungs der Somiten und Sklerotome auch das bevorzugte Auftreten von Hypoplasien und Aplasien in den Wirbelbogen erklären.

Entsprechend diesem Klone-Modell können Dysplasien als Folge leichterer Schädigung einzelner Klone (1 - 4) aufgefaßt werden, die ähnlich wie Hypoplasien vermehrt in den Randbereichen der Störungszentren beobachtet werden konnten. Für eine vergleichsweise leichtere 'Schädigung' von Klonen sprechen relativ häufige Registrierungen von Dysplasien und Blockbildungen in frühen wie auch in späten Versuchsstadien. Darüber hinaus zeigten diese Mißbildungstypen die deutlichsten Dosis-Wirkungsbeziehungen und traten auch in den Kontrollreihen bereits spontan häufiger als die übrigen Fehlbildungen auf. Blockbildungen und die vermutlich - zumindest teilweise - von ihnen abhängigen Spaltbildungen dürften konsequenterweise durch stärkere Schädigung der Klone in den Störungszentren hervorgerufen werden (mindestens 2 bei partiellen Blockbildungen, 4 bei kompletten Blockbildungen).

Die Annahme einer abgestuften Schädigung der Klone, aus der letztlich Dysplasien oder Blockbildungen resultieren, erfährt ihre Bestätigung - wie bereits bei Hypoplasien und Aplasien beobachtet - durch ähnliche Maximaverschiebungen im Zervikal- und Thorakalbereich (vgl. Abb. 9 und 11). Zudem wurde stets ein im Vergleich zu Dysplasien überproportionales Ansteigen von Blockbildungen während besonders sensibler Phasen oder nach höchsten Dosen der teratogenen Agentien registriert. Diese Beobachtung könnte im Sinne einer starken Ausdehnung der Störungs-

zentren bei kaum merklicher Vergrößerung der Randbezirke interpretiert werden.

Eine abschließende Klärung dieser hier erörterten Probleme muß späteren histomorphologischen bzw. histochemischen Analysen früher Stadien der Embryonalentwicklung vorbehalten bleiben. Unabhängig davon bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Hypothese des klonalen Ursprungs der Somiten und Sklerotome.

ZUSAMMENFASSUNG

In Teil I (Kap. 1) können genetische Faktoren als Ursache der Mißbildungen durch die Auswertung umfangreicher Kontrollreihen ausgeschlossen werden.

Die Untersuchungen erstrecken sich in Teil II (Kap. 2, 3) auf Versuche an den Mäuseinzuchtstämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 von Tag IV - XIV, durch die geprüft werden sollte, mit welchen Auswirkungen nach FCdR-Applikation bei Registrierung von Einzelmißbildungen zu rechnen ist und ob dabei wesentliche stam-messpezifische Unterschiede bestehen. Die Auswertung der Versuche ergibt im Hinblick auf Achsenskelettmißbildungen keine gravierenden Unterschiede zwischen den beiden miteinander verwandten Mäuseinzuchtstämmen. Unterschiede in bezug auf die Häufigkeit einzelner Fehlbildungstypen und Lokalisation bzw. Ausdehnung der Sensibilitätsmaxima können durch die bei den beiden Stämmen unterschiedlich schnelle Entwicklung der Organanlagen erklärt werden.

Für jeden Mißbildungstyp können sensible Phasen mit deutlich abgrenzbaren Maxima festgestellt werden. Es ergeben sich jedoch bei jedem Mäuseinzuchtstamm Unterschiede in der Ausdehnung dieser sensiblen Phasen und in der Lokalisation der Sensibilitätsmaxima bei Vergleichen zwischen Wirbelkörpern, -bogen und Rippen wie auch innerhalb dieser einzelnen Achsenskelett-bereiche.

Das von Degenhardt und Fränz (1968) beschriebene Nachlassen der Sensibilität des Achsenskeletts von den Wirbelkörpern zu den Wirbelbogen und zu den Rippen hin wird auch hier deutlich. Allerdings zeigt sich bei Erfassung von Einzelmißbildungen, daß die Rippen in den besonders sensiblen Stadien Tag VIII+18 und IX ausnahmsweise stärker als die Wirbelbogen geschädigt sind. Rechts-Links-Unterschiede können unter Berücksichtigung aller Mißbildungstypen in keinem der drei Achsenskelettbereiche nachgewiesen werden.

In den Wirbelkörpern treten bevorzugt partielle und totale Blockbildungen, Dysplasien und mediane sagittale Spaltbildungen auf. Die Rate dieser Mißbildungstypen ist jeweils im Vergleich zu der Rate hypoplastischer oder aplastischer Wirbel-

körperbereiche und gegenüber entsprechenden Störungen der Wirbelbogenreihe signifikant erhöht.

Im Bereich der Wirbelbogen dominieren ebenfalls Blockbildungen, gefolgt von Hypoplasien und Aplasien in deutlichem Abstand. Dysplasien und Spaltbildungen können in diesem Achsenskelettbereich nur vereinzelt registriert werden. Zusätzlich werden spezielle Verteilungsmuster deutlich: Blockbildungen treten überwiegend in dorsalen Wirbelbogenabschnitten auf, Hypoplasien bevorzugen wirbelkörpernahe und dorsale Bereiche, während Aplasien überwiegend auf wirbelkörpernahe und laterale Abschnitte verteilt sind. Zusätzlich können noch weitere wesentliche Differenzen hinsichtlich Frequenz, Länge der sensiblen Phasen und Ausprägung der Maxima festgestellt werden, die völlig voneinander unabhängige Entstehungswege für die meisten Mißbildungstypen vermuten lassen.

Die Folgen der von Degenhardt und Fränz beobachteten kranio-kaudalen Sensibilitätsverschiebung können nach Registrierung von Einzelmißbildungen wesentlich ergänzt werden. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Registrierung mehrerer Sensibilitätswellen im Zervikalbereich wie auch im Bereich der Thorakalsegmente. Ein erster Sensibilitätsgipfel kann bereits einen Tag vor der Ausbildung der Somiten nachgewiesen werden. Ein zweites Sensibilitätsmaximum wird ca 24 Stunden vor dem Sichtbarwerden der Sklerotome deutlich. Zugleich ergeben sich aus der segmentalen Verteilung und Frequenz der häufigsten Mißbildungstypen weitere Hinweise für eine voneinander unabhängige Reaktion der Wirbelkörper und der Wirbelbogen auf das teratogene Agens.

In Teil III (Kap. 4, 5, 6) wird über Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach Applikation von FCdR bei den gleichen Mäuseinzuchtstämmen, aber zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität berichtet (Tag VIII, IX und XI).

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen bestätigen bzw. ergänzen die beim Vergleich der beiden Mäuseinzuchtstämme bereits aufgeführten Gesetzmäßigkeiten. Die bei Wirbelkörpern und -bogen unterschiedliche Verstärkung der Dominanz bestimmter Mißbildungstypen - insbesondere von Blockbildungen - mit zunehmender Dosishöhe ist nochmals ein Hinweis für echte Unterschiede zwi-

schen Wirbelkörpern und Wirbelbogen. Weiterhin wird ersichtlich, daß der Zeitpunkt der Applikation eine wesentlich größere Rolle spielt als die absolute Dosishöhe des teratogenen Agens. Außerdem zeigt die Gegenüberstellung dieser Versuchsreihen ganz deutlich, daß die Phänotypie bestimmter Fehlbildungen nur in begrenztem Umfang und nur während bestimmter Phasen möglich ist. Außerhalb dieser eng umschriebenen Phasen gelingt es wohl noch, annähernd gleiche Gesamtmißbildungsraten zu erzielen, im Detail kommt es jedoch zu ausgeprägten Verschiebungen in der Relation der einzelnen Mißbildungstypen zueinander. Diese Beobachtungen sind zugleich ein weiteres Argument für die voneinander getrennten Entstehungswege der einzelnen Mißbildungstypen.

Ein bereits bei den Stämmen C57Bl/6 und C57Bl/10 vermuteter dritter Sensibilitätsanstieg am Tag XI im Zervikalbereich kann hier nach höheren Dosisstufen bestätigt werden. Als Ursache für diesen dritten Sensibilitätsanstieg wird ein Zusammenhang mit ausgedehnten Schädigungen des Gefäßsystems insbesondere am Tag XI vermutet.

In Teil IV (Kap. 7) soll geklärt werden, ob bei steigender Dosierung des gleichen teratogenen Agens bei Verwendung einer anderen Spezies (Goldhamster) unterschiedliche Ergebnisse erzielt werden. Die Auswertung der Versuchsreihen ergibt jedoch - abgesehen von der bereits durch Degenhardt und Fränz (1971) beschriebenen extrem hohen Sensibilität des Goldhamsterstammes gegenüber FCdR-Einfluß - trotz Wahl einer anderen Spezies keine wesentlichen Abweichungen von den bisher bei der Maus beschriebenen Gesetzmäßigkeiten. Bestehende Unterschiede können auf die insgesamt viel schnellere und im Detail geringfügig abweichende Entwicklung einzelner Organanlagen zurückgeführt werden. Derart gravierende zeitliche Differenzen, wie von Fränz und Degenhardt (1969) beschrieben, lassen sich bei Registrierung aller Einzelmißbildungen jedoch nicht feststellen. Die anhand der Mißbildungen des Achsenskeletts gemachten Beobachtungen bekräftigen vielmehr die Aussage Yamamuras (1969), daß der Entwicklungsstand des Achsenskeletts beim Goldhamster am Tag IX verglichen werden kann mit dem der Maus am Tag X.

Teil V (Kap. 8) beschäftigt sich im Detail mit den Auswirkungen nach Applikation eines anderen teratogenen Agens (Röntgenstrahlen) in steigender Dosierung (7 - 130 r) am Tag VIII. Auch nach Röntgenbestrahlung können im Prinzip die bereits in den Versuchsreihen mit FCdR gefundenen Gesetzmäßigkeiten bestätigt werden. Bestehende geringfügige Unterschiede können u. a. auf die unterschiedliche Art des Eintritts der beiden Noxe in den Keim und auf die unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Einsetzen ihrer cytostatischen Wirkung zurückgeführt werden. Zwar ergeben sich deutliche Frequenzunterschiede durch die wesentlich stärker wirkenden Röntgenstrahlen, wesentliche Zeitdifferenzen - wie von Degenhardt und Fränz (1969) beschrieben - zeigen sich bei Registrierung von Einzelmißbildungen jedoch nicht.

Trotz Applikation eines anderen teratogenen Agens finden sich auch in diesen Versuchsreihen erneut Hinweise für mehrmalige Sensibilitätsanstiege bestimmter Wirbelsäulensegmente. Da diese auch in den vorhergehenden Versuchsreihen mehrfach beobachteten Sensibilitätswellen in ihrer Intensität vom Wirbelkörperbereich zum Wirbelbogenbereich nachlassen, zeitlich geringfügig gegeneinander verschoben sind und zudem eine Abhängigkeit von der Art des Mißbildungstyps erkennen lassen, kann auf eine voneinander unabhängige Entwicklung der Wirbelkörper und -bogen geschlossen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen somit eine deutliche Übereinstimmung mit der von Moore und Mintz (1972) aufgestellten Hypothese des klonalen Ursprungs der Somiten und Sklerotome.



Abb. 8 Wirbelsäulenaberrationen nach einmaliger Applikation von 10mg/kg KG FCDR, p an den Tagen IV-XIV der Gravidität Mäusezüchtstamm C 57 Bl/5

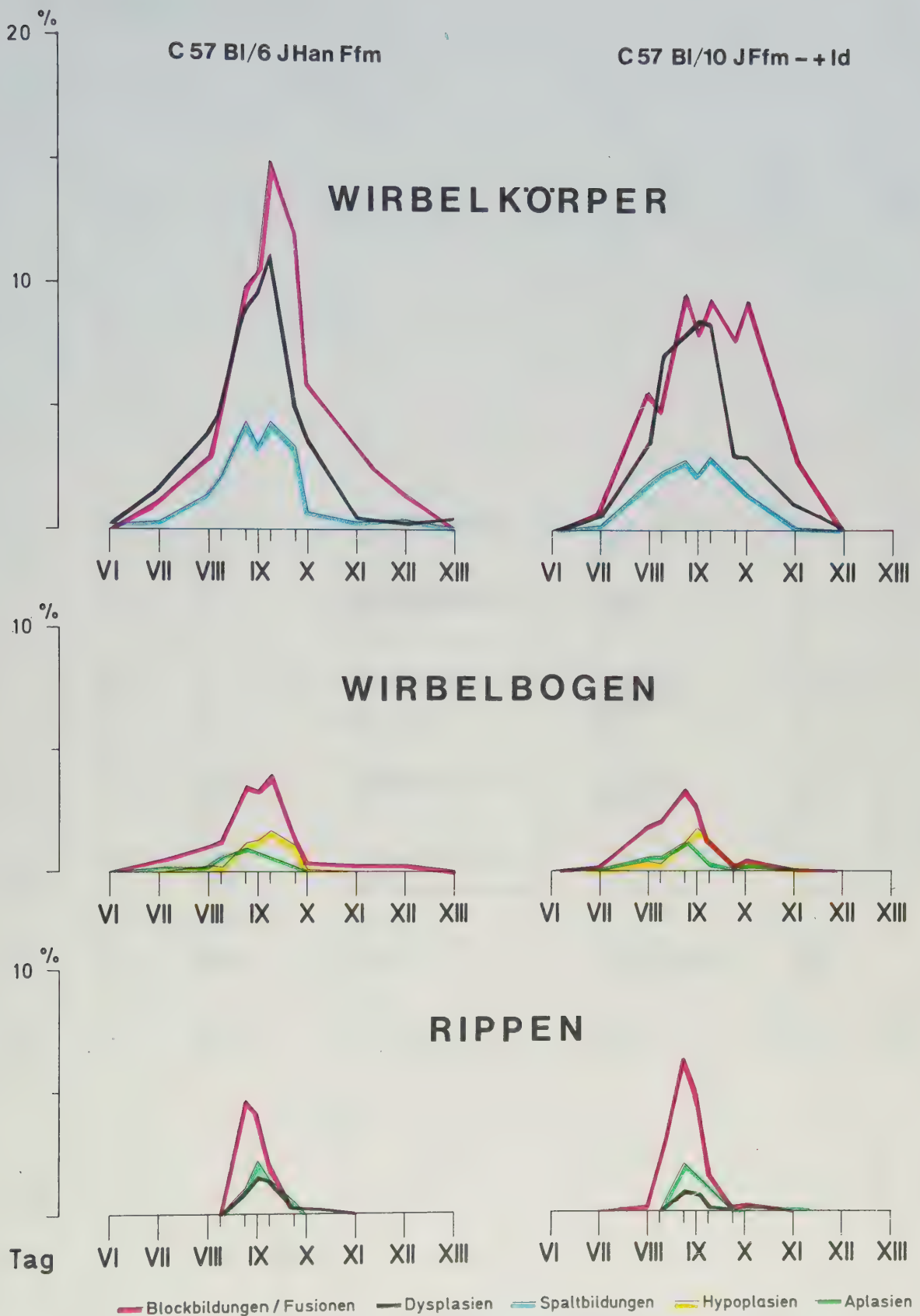


Abb.10 Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10mg/kg KG FCdR i.p. in aufeinanderfolgenden Stadien der Gravidität bei zwei miteinander verwandten Mäuseinzuchtstämmen.

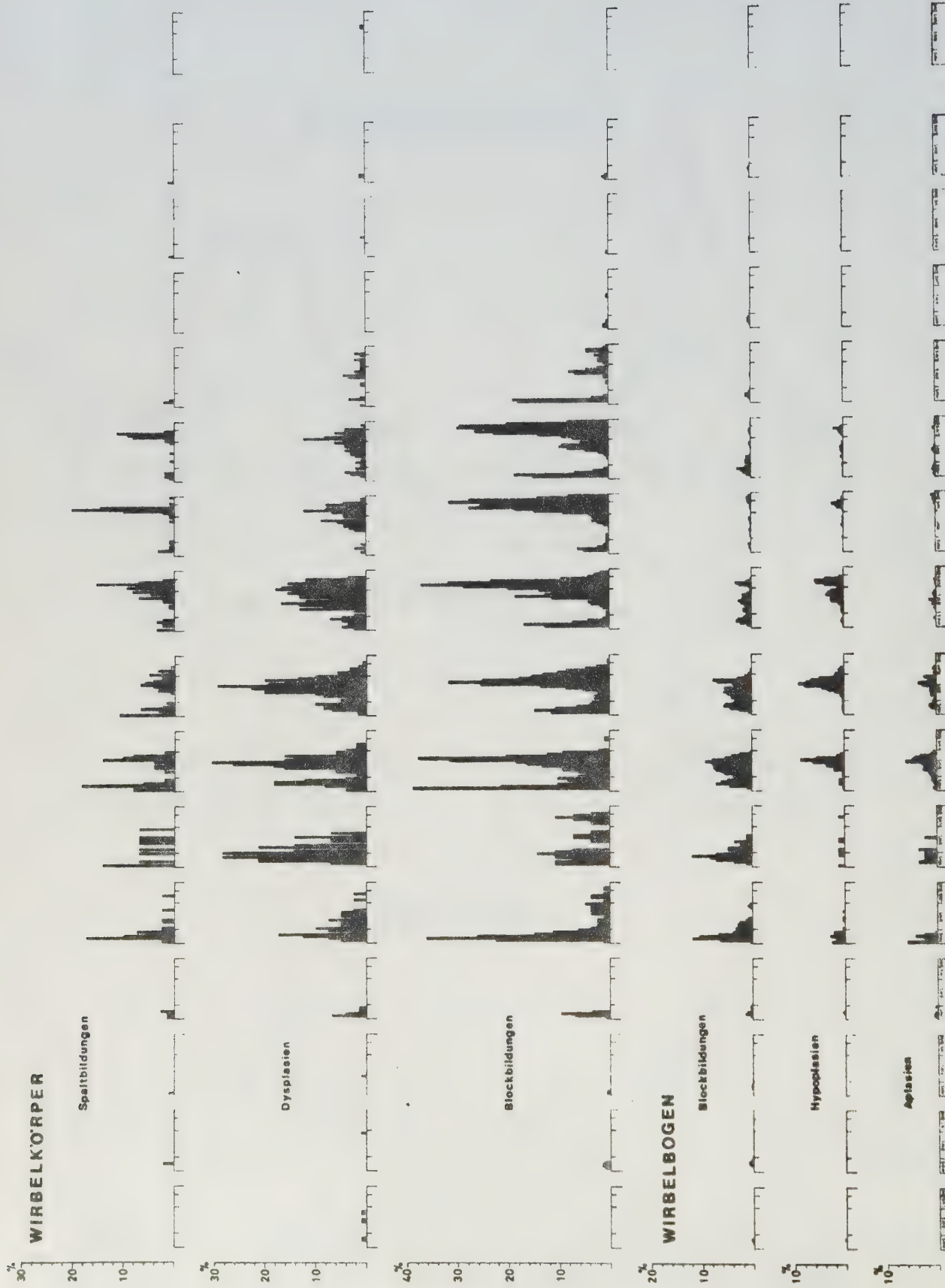


Abb.11 Wirbelsäulenmissbildungen nach einmaliger Applikation von 10mg/kg KG FCdR I.p. an den Tagen IV-XIV der Gravidität. Mäuseinzüchtetamm C 57 Bl/10

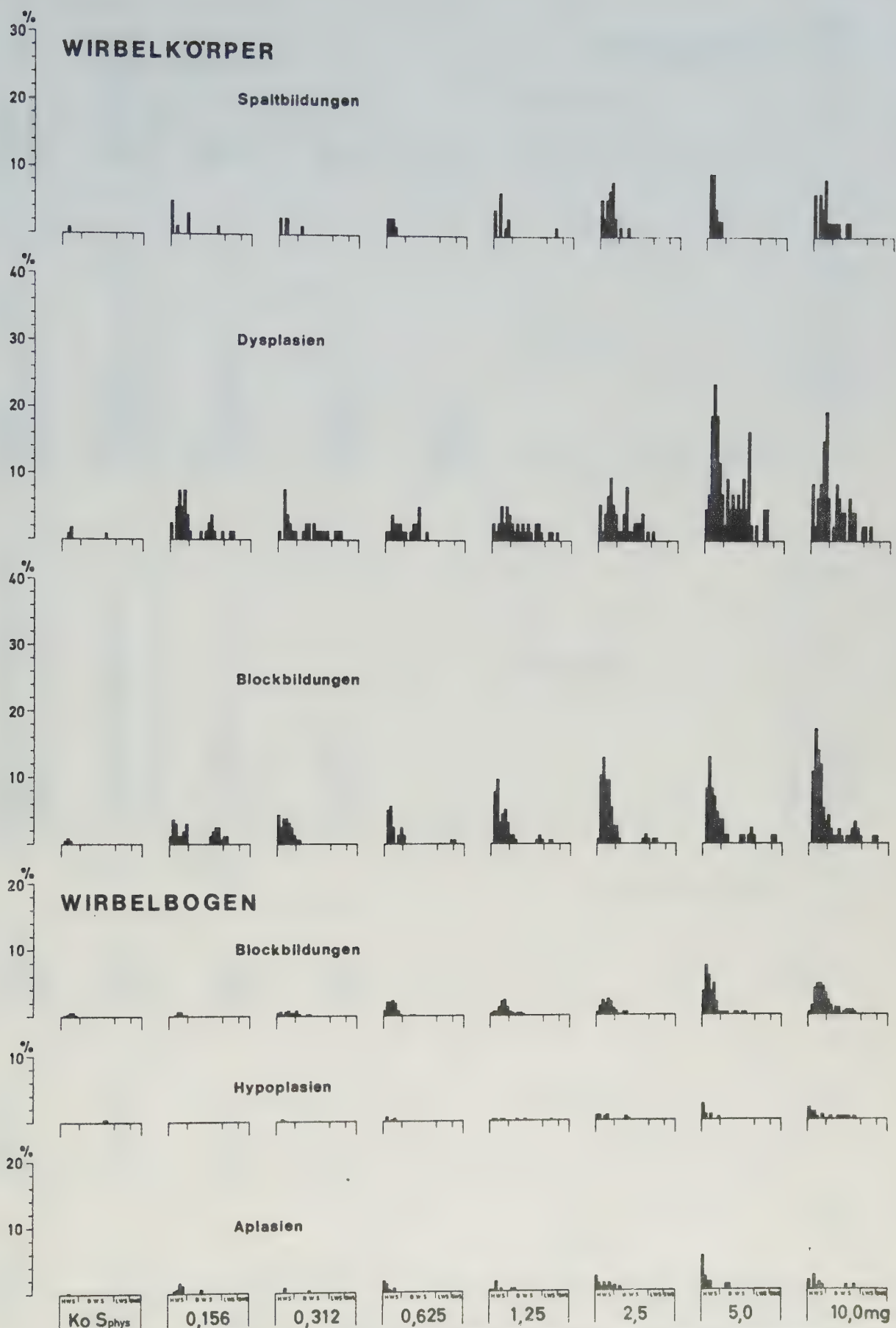


Abb.12 Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelsäulenmißbildungen nach Applikation von FCdR i.p. am Tage VIII der Gravidität. Mäuseinzuchtstamm C57 Bl/6

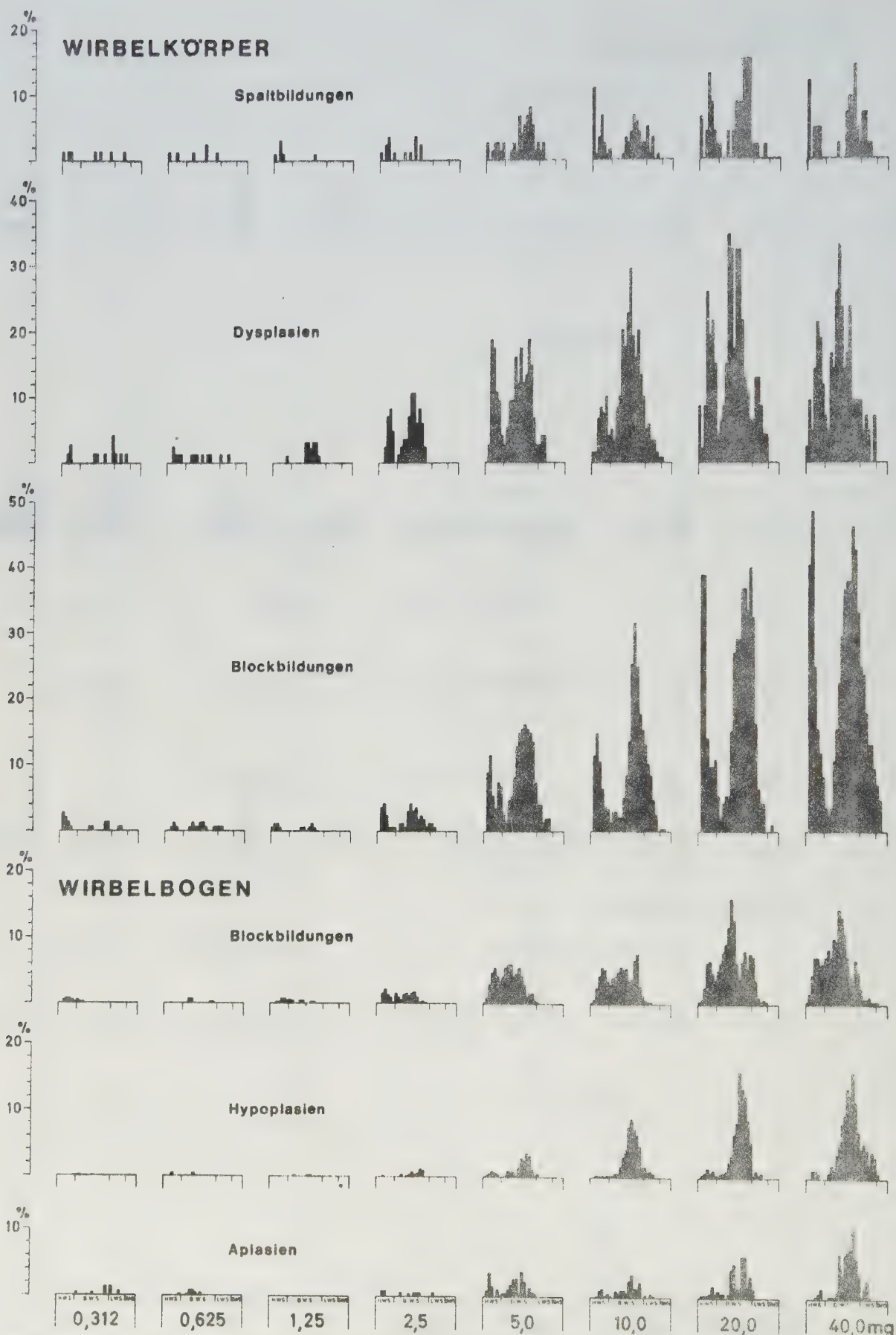


Abb. 13 Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelsäulenmißbildungen nach Applikation von FCDR i.p. am Tage IX der Gravidität. Mäuseinzuchtstamm C57 Bl/10

WIRBELKÖRPER

Spaltbildungen



Dysplasien



Blockbildungen

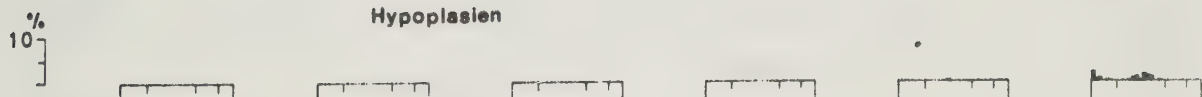


WIRBELBOGEN

Blockbildungen



Hypoplasien



Aplasien

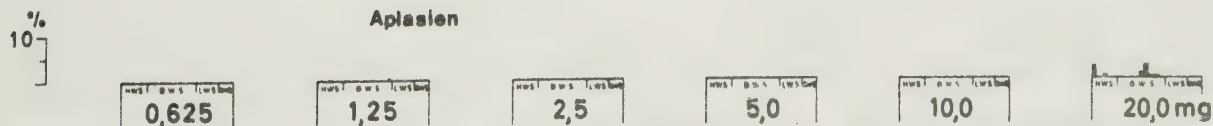


Abb. 14 Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelsäulenmißbildungen nach Applikation von FCdR i.p. am Tage XI der Gravidität. Mäuseinzuchtstamm C57 Bl/10

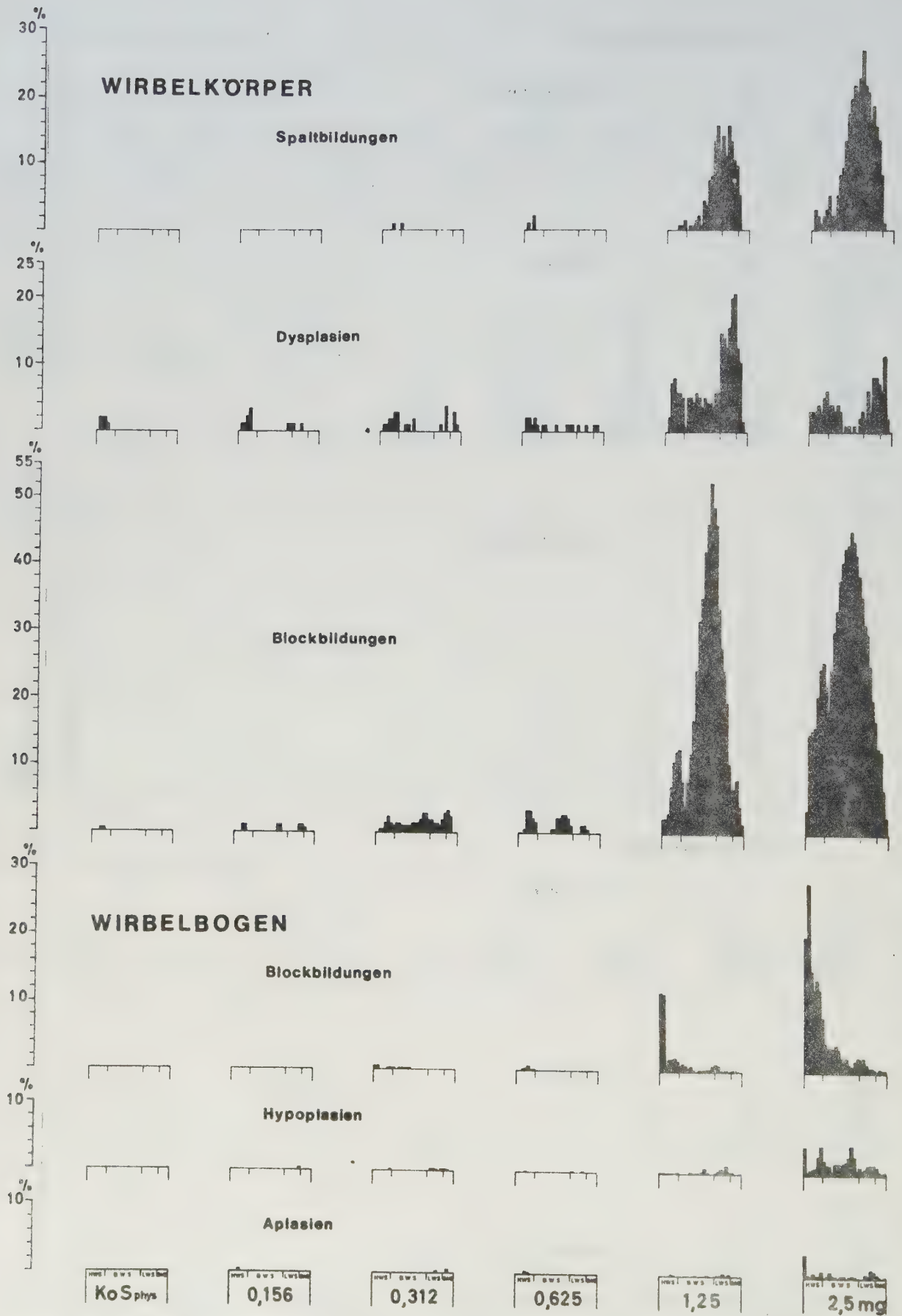


Abb.15 Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelsäulenmißbildungen nach Applikation von FCdR i.p. am Tage IX der Gravidität. Hamsterstamm GHFfm

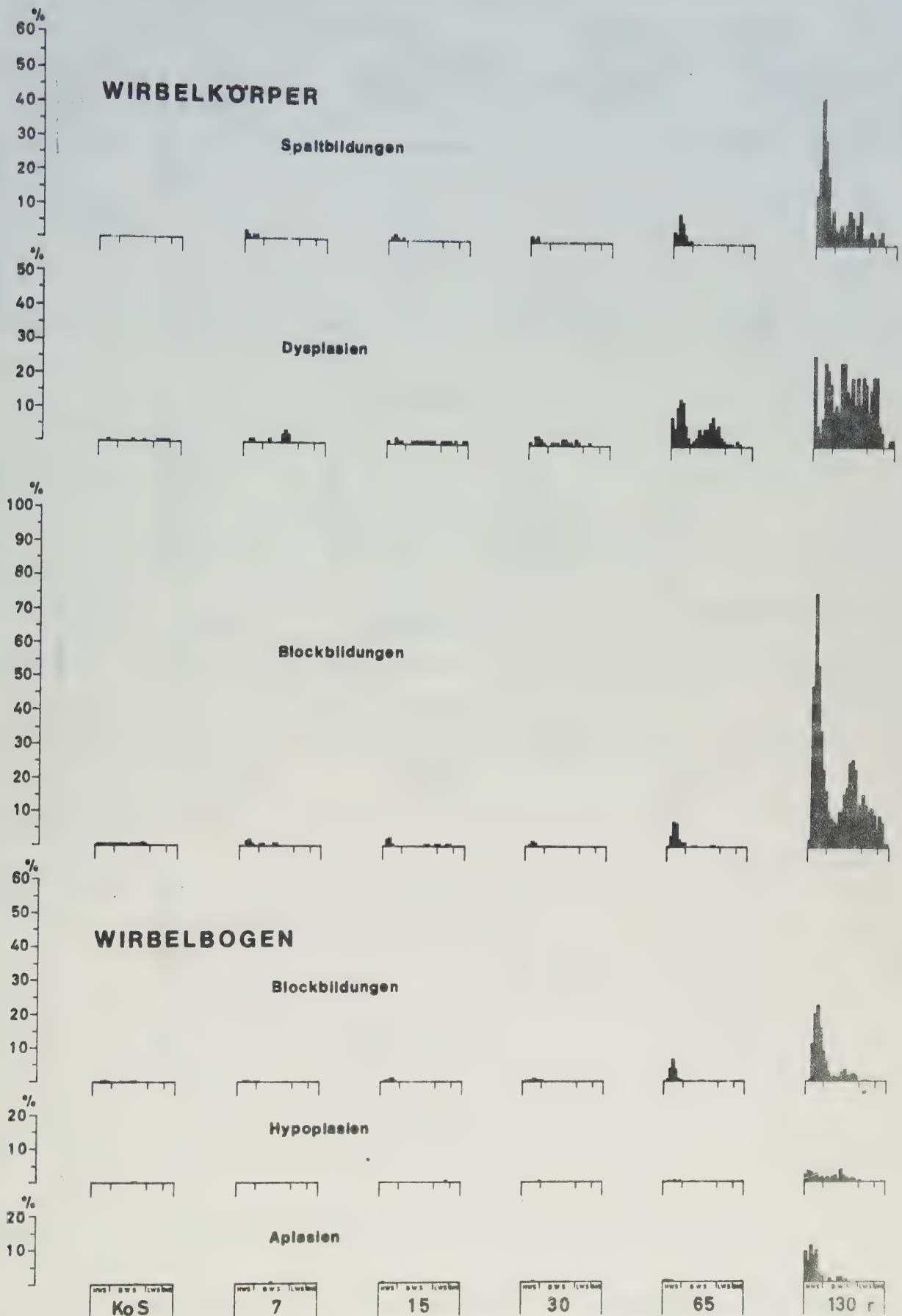


Abb.16 Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelsäulenmißbildungen nach Applikation von Röntgenstrahlen am Tage VIII der Gravidität. Mäuseinzuchtstamm C57 Bl/6

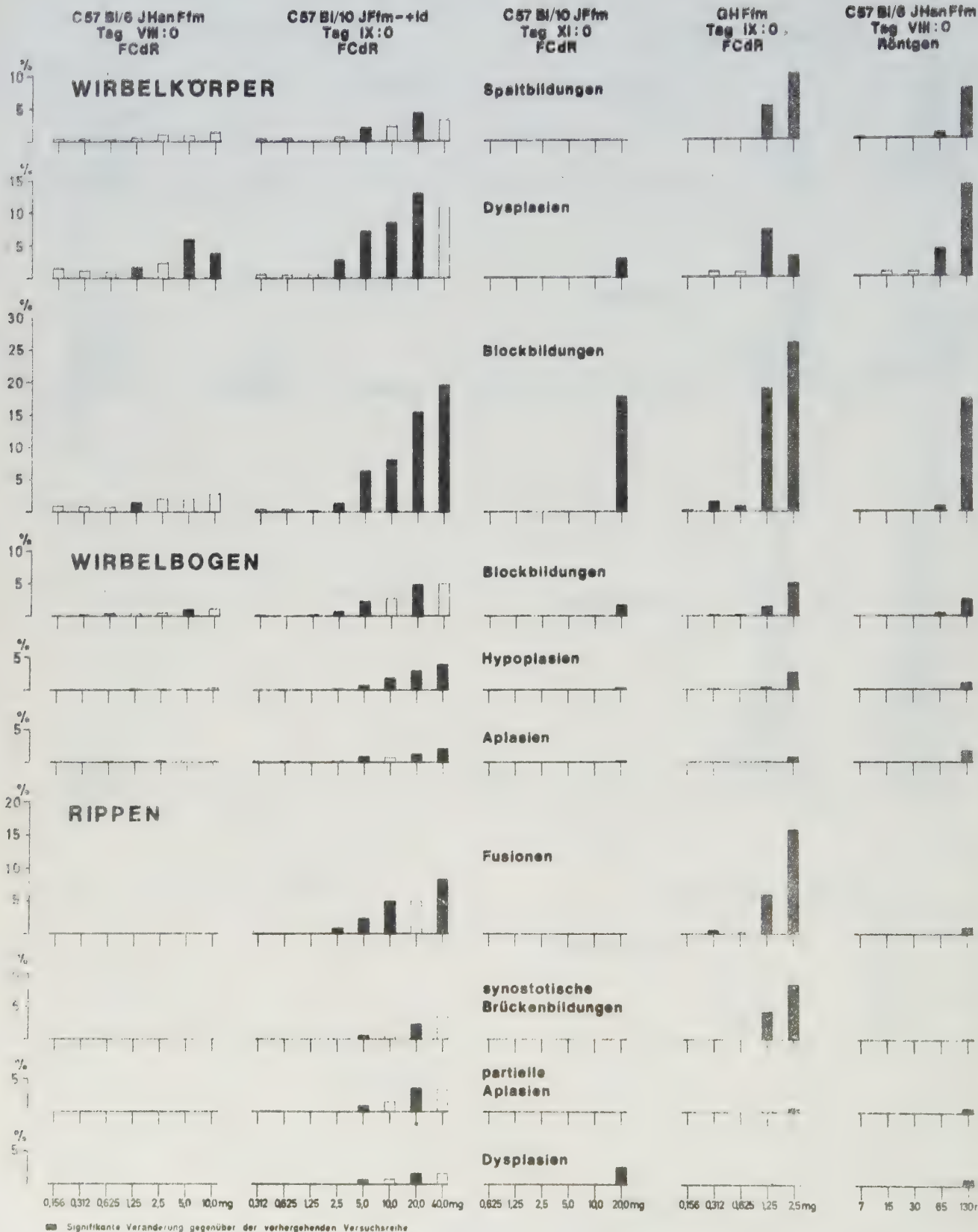


Abb. 17 Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmisbildungen nach einmaliger Applikation von FCdR i.p. bzw. Röntgenstrahlen (Signifikant über dem Kontrollniveau liegende Werte)

Spontan aufgetretene Achsenskelettmißbildungen bei verschiedenen Kontrolltier-Stämmen

		C57Bl/6JHanFfm				C57Bl/10-+1d JFfm		C57Bl/10 JFfm	GH Ffm	
		KoS I	KoS II	KoS III	KoS phys Tag VIII	KoS	KoS phys Tag IX	KoS phys Tag XI	KoS	KoS phys Tag IX
Analysierte Tiere		145	134	137	111	133	89	105	132	101
WIRBELKÖRPER										
Blockbildungen	n	6	8	- (18)	4	-	2	2	7	2
	%	0,1	0,1	- (0,2)	0,1	-	-	-	0,1	-
Dysplasien	n	12	16	4 (16)	8	4	4	2	10	14
	%	0,1	0,2	0,1 (0,2)	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,2
Hypoplasien	n	2	6	- (2)	2	-	-	-	-	-
	%	-	0,1	- (-)	-	-	-	-	-	-
Aplasien	n	-	1	-	-	-	-	-	1	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	2	4	-	1	-	-	-	2	-
	%	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S u m m e	n	22	35	4 (36)	15	4	6	4	20	17
	%	0,2	0,5	0,1 (0,4)	0,2	0,1	0,1	-	0,3	0,2
WIRBELBOGEN										
Blockbildungen	n	16	8	6 (16)	12	2	2	-	-	-
	%	0,1	-	- (0,1)	0,1	-	-	-	-	-
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	-	2	- (2)	-	-	-	-	3	-
	%	-	-	- (-)	-	-	-	-	-	-
Aplasien	n	-	3	- (1)	1	-	-	-	3	-
	%	-	-	- (-)	-	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S u m m e	n	16	13	6 (19)	13	2	2	-	6	-
	%	0,1	-	- (0,1)	0,1	-	-	-	-	-
RIPPEN										
Fusionen	n	-	-	-	-	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-
synostotische Brückenbildung	n	-	-	- (2)	-	-	-	-	3	-
	%	-	-	- (0,1)	-	-	-	-	0,1	-
Dysplasien	n	-	-(14)	- (3)	-	-	-	-	-	-
	%	-	-(0,4)	-(0,1)	-	-	-	-	-	-
prox. Aplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
dist. Aplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
totale Aplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mehrfach betroffen	n	-	-	- (1)	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	- (-)	-	-	-	-	-	-
S u m m e	n	-	-(14)	- (6)	-	-	-	2	3	-
	%	-	-(0,4)	-(0,2)	-	-	-	0,1	0,1	-

Achsen skelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10 mg FCdR i. p. zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Tag + Stunde		Stadien der Embryonalentwicklung															
		KoS	IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII + 6	VIII + 18	IX	IX + 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII
Analysierte Tiere		279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84
WIRBELKÖRPER																	
Blockbildungen	n	14	9	12	-	50	81	41	249	688	614	504	257	121	69	6	4
	%	0,1	0,2	0,3	-	1,2	2,9	4,9	9,9	10,4	15,0	12,0	6,0	2,7	1,5	0,1	0,1
Dysplasien	n	28	8	10	12	68	106	40	228	632	454	212	154	20	12	20	8
	%	0,2	0,2	0,2	0,2	1,6	3,8	4,8	9,0	9,6	11,1	5,0	3,6	0,5	0,3	0,5	0,2
Hypoplasien	n	8	-	2	-	6	10	4	18	76	48	12	4	-	-	-	2
	%	-	-	-	-	0,1	0,4	0,5	0,7	1,2	1,2	0,3	0,1	-	-	-	-
Aplasien	n	1	1	-	-	1	2	3	5	29	6	-	1	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,4	0,2	0,4	0,1	-	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	6	1	2	4	7	19	9	56	113	89	72	14	6	9	2	1
	%	0,1	-	0,1	0,2	0,3	1,4	2,1	4,4	3,4	4,4	3,4	0,7	0,3	0,4	0,1	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	10	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-
WIRBELBOGEN																	
Blockbildungen	n	24	6	6	8	58	88	33	272	664	492	181	57	45	36	6	4
	%	-	-	-	0,1	0,5	1,1	1,3	3,6	3,4	4,0	1,4	0,4	0,3	0,3	-	-
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	3	-	22	39	10	16	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,2	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	2	-	-	-	6	21	6	93	290	211	137	11	-	4	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,3	0,2	1,2	1,3	1,7	1,1	0,1	-	-	-	-
Aplasien	n	3	-	-	-	24	20	15	74	168	77	22	6	-	7	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	0,2	0,6	1,0	0,8	0,6	0,2	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	3	-	6	9	5	4	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIPPEN																	
Fusionen	n	-	-	-	-	-	-	-	55	126	40	4	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	4,7	4,1	2,1	0,2	0,1	-	-	-	-
synostotische Brückenbildung	n	-	-	-	-	-	-	-	9	18	-	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,8	0,6	-	0,1	-	-	-	-	-
Dysplasien	n	14	-	20	-	-	1	-	12	49	27	3	3	-	2	-	-
	%	0,2	-	0,9	-	-	0,1	-	1,0	1,6	1,4	0,2	0,2	-	0,1	-	-
prox. Aplasien	n	-	-	-	-	-	2	-	13	52	21	8	-	-	6	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,2	-	1,1	1,7	1,1	0,4	-	-	0,3	-	-
dist. Aplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	15	6	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,3	0,1	-	-	-	-	-
totale Aplasien	n	-	-	-	-	1	-	-	4	5	2	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,1	-	-	0,3	0,2	0,1	0,2	-	-	-	-	-
mehrfach betroffen	n	-	-	-	-	-	-	-	17	29	10	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,4	0,9	0,5	-	0,1	-	-	-	-

Wirbelbogenmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10 mg FCdR i. p. zu verschiedenen
Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Tag + Stunde		Stadien der Embryonalentwicklung															
		KoS	IV	V	VI	VII	VIII	VIII + 6	VIII + 18	IX	IX + 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Analysierte Tiere		279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84
DORSAL																	
Blockbildungen	n	24	4	6	8	50	73	31	211	514	340	131	47	45	32	6	4
	%	0,1	-	-	0,1	0,4	0,9	1,2	2,8	2,6	2,8	1,0	0,4	0,3	0,2	-	-
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	1	-	14	24	4	8	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	-	0,1	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	-	-	-	-	-	1	-	24	80	77	59	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,4	0,6	0,5	-	-	-	-	-
Aplasien	n	1	-	-	-	3	1	2	10	19	15	8	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	1	-	2	6	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LATERAL																	
Blockbildungen	n	-	-	-	-	4	10	-	11	52	46	9	8	-	4	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,1	-	0,1	0,3	0,4	0,1	0,1	-	-	-	-
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	1	-	4	2	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	1	-	-	-	-	7	3	14	63	18	6	3	-	3	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,2	0,3	0,1	-	-	-	-	-	-
Aplasien	n	1	-	-	-	10	5	6	24	65	27	7	2	-	5	-	-
	%	-	-	-	-	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,1	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	1	-	4	3	5	4	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RADIX																	
Blockbildungen	n	-	2	-	-	4	5	2	50	98	106	41	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,7	0,5	0,9	0,3	-	-	-	-	-
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	1	-	4	13	4	8	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	-	0,1	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	1	-	-	-	6	13	3	55	147	116	72	7	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,2	0,1	0,7	0,7	0,9	0,6	0,1	-	-	-	-
Aplasien	n	1	-	-	-	11	14	7	40	84	35	7	2	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,5	0,4	0,3	0,1	-	-	-	-	-
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SUMME DER MISSBILDUNGEN																	
linke Wirbelbogen	n	11	2	-	-	31	54	22	224	554	327	184	37	10	15	2	-
	%	-	0,2	-	-	0,2	0,7	0,9	3,0	2,8	2,7	1,5	0,3	0,1	0,1	-	-
rechte Wirbelbogen	n	38	4	6	8	57	81	32	243	616	468	176	37	35	33	4	4
	%	0,1	-	-	0,1	0,5	1,0	1,3	3,2	3,1	3,8	1,4	0,3	0,3	0,2	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von BLOCKBILDUNGEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von 10 mg FcDR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Segment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung															
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII 18	IX	IX +	IX 6	IX 18	X	XI	XII	XIII
Tiere:	279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84	
1	n	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	
	%	0,2	-	-	-	-	-	1,2	-	-	-	0,7	0,7	-	-	-	
2	n	4	3	3	-	8	10	6	18	46	35	19	16	23	10	-	2
	%	0,7	2,1	1,9	-	5,7	10,9	21,4	21,4	20,9	25,7	13,6	11,3	15,5	6,4	-	1,2
3	n	4	3	5	-	11	16	10	23	53	46	27	16	29	11	2	2
	%	0,7	2,1	3,1	-	7,9	17,4	35,7	27,4	24,1	33,8	19,3	11,3	19,6	7,1	1,4	1,2
4	n	3	1	2	-	9	13	5	14	26	24	14	3	10	5	2	-
	%	0,5	0,7	1,3	-	6,4	14,1	17,9	16,7	11,8	17,6	10,0	2,1	6,8	3,2	1,4	-
5	n	2	-	-	-	6	11	3	9	21	11	5	1	2	4	-	-
	%	0,4	-	-	-	4,3	12,0	10,7	10,7	9,5	8,1	3,6	0,7	1,4	2,6	-	-
6	n	-	-	-	-	6	5	4	9	16	7	3	-	2	2	-	-
	%	-	-	-	-	4,3	5,4	14,3	10,7	7,3	5,1	2,1	-	1,4	1,3	-	-
7	n	-	-	-	-	4	3	2	10	13	5	3	1	1	2	-	-
	%	-	-	-	-	2,9	3,3	7,1	11,9	5,9	3,7	2,1	0,7	0,7	1,3	-	-
8	n	-	-	-	-	2	4	1	7	4	2	2	1	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	1,4	4,3	3,6	8,3	1,8	1,5	1,4	0,7	-	1,3	-	-
9	n	-	-	-	-	2	2	-	5	3	3	1	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	1,4	2,2	-	6,0	1,4	2,2	0,7	-	-	1,3	-	-
10	n	-	-	-	-	1	1	6	7	7	7	1	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	3,6	7,1	3,2	5,1	0,7	-	-	-	1,3	-	-
11	n	-	-	-	-	1	2	9	10	5	2	1	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	7,1	10,7	4,5	3,7	1,4	0,7	-	0,6	-	-	-
12	n	-	-	-	-	2	1	13	10	6	1	1	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	3,6	15,5	4,5	4,4	0,7	0,7	-	0,6	-	-	-
13	n	-	-	-	-	1	-	16	25	9	-	-	1	1	1	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	-	19,0	11,4	6,6	-	-	0,7	0,6	0,7	-	-
14	n	-	-	-	-	1	-	14	36	14	1	-	2	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,7	-	16,7	16,4	10,3	0,7	-	1,4	-	0,7	-	-
15	n	-	-	-	-	1	1	1	19	44	16	6	1	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,7	1,1	3,6	22,6	20,0	11,8	4,3	0,7	0,7	-	-	-
16	n	-	-	-	-	1	1	26	58	26	10	5	4	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	3,6	31,0	26,4	19,1	7,1	3,5	2,7	1,3	-	-	-
17	n	-	1	-	-	2	1	19	74	37	15	7	12	4	-	-	-
	%	-	0,6	-	-	2,2	3,6	22,6	33,6	27,2	10,7	4,9	8,1	2,6	-	-	-
18	n	-	1	-	-	3	1	14	78	42	18	8	11	4	-	-	-
	%	-	0,6	-	-	3,3	3,6	16,7	35,5	30,9	12,9	5,6	7,4	2,6	-	-	-
19	n	-	-	-	-	2	-	4	68	41	17	6	2	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	-	4,8	30,9	30,1	12,1	4,2	1,4	1,3	-	-	-
20	n	-	-	-	-	1	-	3	43	45	12	6	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	-	3,6	19,5	33,1	8,6	4,2	-	0,6	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	2	30	48	17	6	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	2,4	13,6	35,3	12,1	4,2	-	0,6	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	2	14	48	29	5	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	2,4	6,4	35,3	20,7	3,5	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	1	1	6	44	29	10	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	3,6	1,2	2,7	32,4	20,7	7,0	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	1	-	1	38	42	16	-	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	3,6	-	0,5	27,9	30,0	11,3	-	1,3	-	-	-
25	n	-	-	-	-	1	-	-	-	28	50	18	-	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	-	-	-	20,6	35,7	12,7	-	1,3	-	-	-
26	n	-	-	-	-	1	-	1	-	13	46	19	-	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	-	1,2	-	9,6	32,9	13,4	-	1,3	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	1	-	8	51	35	6	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	-	5,9	36,4	24,6	4,1	1,3	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	1	1	4	40	41	9	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	0,5	2,9	28,6	28,9	6,1	1,3	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	1	1	2	29	26	5	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	0,5	1,5	20,7	18,3	3,4	1,3	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	7	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,4	4,9	0,7	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von DYSPLASIEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von 10 mg FcDR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Segment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung														
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII + 6	VIII + 18	IX	IX + 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Tiere:	279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84
1	n %	4 0,7	- -	- -	6 3,6	6 4,3	8 8,7	2 7,1	8 9,5	8 3,6	6 4,4	8 5,7	2 1,4	- -	- -	- -
2	n %	2 0,4	- -	- -	- -	4 2,9	2 2,2	4 14,3	4 4,8	8 3,6	2 1,5	- -	- -	2 1,4	2 1,3	- -
3	n %	8 1,4	2 1,4	2 1,3	4 2,4	18 12,9	6 6,5	2 7,1	10 11,9	20 9,1	2 1,5	2 1,4	2 1,4	4 2,7	2 1,3	6 4,1
4	n %	10 1,8	2 1,4	4 2,5	2 1,2	8 5,7	8 8,7	8 28,6	18 21,4	22 10,0	6 4,4	- -	4 2,8	- -	4 2,6	6 4,1
5	n %	- -	2 1,4	2 1,3	- -	10 7,1	14 15,2	8 28,6	12 14,3	28 12,7	10 7,4	8 5,7	2 1,4	- -	- -	2 1,4
6	n %	- -	2 1,4	- -	- -	4 2,9	18 19,6	2 7,1	18 21,4	26 11,8	14 10,3	4 2,9	2 1,4	- -	- -	2 1,4
7	n %	- -	- -	- -	- -	2 1,4	6 6,5	- -	12 14,3	16 7,3	6 4,4	2 1,4	- -	- -	- -	- -
8	n %	- -	- -	- -	- -	2 1,4	- -	- -	8 9,5	14 6,4	6 4,4	2 1,4	- -	- -	- -	- -
9	n %	- -	- -	- -	- -	- -	2 2,2	4 14,3	12 14,3	32 14,5	4 2,9	4 2,9	2 1,4	- -	- -	- -
10	n %	- -	- -	- -	- -	- -	8 8,7	- -	12 14,3	52 23,6	12 8,8	4 2,9	- -	- -	- -	- -
11	n %	- -	- -	- -	- -	- -	6 6,5	- -	14 16,7	56 25,5	20 14,7	4 2,9	- -	- -	- -	- -
12	n %	- -	- -	- -	- -	4 2,9	4 4,3	2 7,1	14 16,7	50 22,7	22 16,2	4 2,9	- -	- -	- -	- -
13	n %	- -	- -	- -	- -	4 2,9	4 4,3	2 7,1	16 19,0	34 15,5	32 23,5	14 10,0	- -	- -	- -	- -
14	n %	- -	- -	- -	- -	2 1,4	- -	- -	14 16,7	48 21,8	38 27,9	14 10,0	2 1,4	- -	2 1,3	- -
15	n %	- -	- -	- -	- -	- -	6 6,5	2 7,1	16 19,0	38 17,3	34 25,0	14 10,0	2 1,4	- -	- -	2 1,2
16	n %	- -	- -	- -	- -	2 1,4	4 4,3	- -	8 9,5	40 18,2	32 23,5	16 11,4	6 4,2	2 1,4	2 1,3	2 1,4
17	n %	- -	- -	- -	- -	2 1,4	4 4,3	- -	14 16,7	36 16,4	34 25,0	8 5,7	16 11,3	4 2,7	- -	2 1,4
18	n %	4 0,7	- -	- -	- -	- -	- -	- -	8 9,5	16 7,3	26 19,1	4 2,9	10 7,0	- -	- -	2 1,2
19	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	4 4,8	18 8,2	28 20,6	10 7,1	6 4,2	- -	- -	- -
20	n %	- -	- -	- -	- -	- -	2 2,2	- -	2 2,4	20 9,1	14 10,3	10 7,1	2 1,4	- -	- -	- -
21	n %	- -	- -	- -	- -	- -	2 2,2	2 7,1	2 2,4	18 8,2	30 21,6	14 10,0	6 4,2	- -	- -	- -
22	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2 7,1	- -	14 6,7	14 10,3	14 10,0	20 14,1	- -	- -	- -
23	n %	- -	- -	- -	- -	- -	2 2,2	- -	- -	12 5,5	22 16,2	14 10,0	18 12,7	2 1,4	- -	- -
24	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2 2,4	4 1,8	10 7,4	14 10,0	18 12,7	4 2,7	- -	- -
25	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2 0,9	10 7,4	8 5,7	12 8,5	- -	- -	- -
26	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	10 7,4	8 5,7	10 7,0	2 1,4	- -	- -
27	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	4 2,9	4 2,9	4 2,8	- -	- -	- -
28	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2 1,5	4 2,9	- -	- -	- -	- -
29	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
30	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -

Segment		KoS	Stadien der Embryonalentwicklung														
			IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII + 18	IX	IX +	IX 6	IX + 18	X	XI	XII
Tiere:		279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84
1	n	2	-	-	3	1	3	1	7	11	5	4	1	-	-	-	-
	%	0,7	-	-	3,6	1,4	6,5	7,1	16,7	10,0	7,4	5,7	1,4	-	-	-	-
2	n	-	-	-	-	1	-	1	4	5	1	-	-	1	1	1	-
	%	-	-	-	-	1,4	-	7,1	9,5	4,5	1,5	-	-	1,4	1,3	1,4	-
3	n	2	1	2	-	3	3	1	6	7	4	-	-	3	-	-	1
	%	0,7	1,4	2,5	-	4,3	6,5	7,1	14,3	6,4	5,9	-	-	4,1	-	-	1,2
4	n	2	-	-	1	2	2	-	2	8	4	1	1	-	-	1	-
	%	0,7	-	-	1,2	2,9	4,3	-	4,8	7,3	5,9	1,4	1,4	-	-	1,4	-
5	n	-	-	-	-	-	4	2	6	6	4	1	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	-	8,7	14,3	14,3	5,5	5,9	1,4	-	-	2,6	-	-
6	n	-	-	-	-	1	1	-	-	3	5	2	-	1	1	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	7,1	-	-	2,7	7,4	2,9	-	1,4	1,3	-	-
7	n	-	-	-	-	1	1	5	3	2	-	1	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	7,1	11,9	2,7	2,9	-	1,4	-	-	1,3	-	-
8	n	-	-	-	-	1	-	1	2	1	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	-	2,4	1,8	1,5	-	-	-	-	1,3	-	-
9	n	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	-	-	-	1,5	-	-	-	-	1,3	-	-
10	n	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	-	2,4	-	-	-	-	-	-	1,3	-	-
11	n	-	-	-	-	-	1	-	4	2	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	7,1	-	3,6	2,9	-	-	-	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	-	-	4	3	1	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	9,5	2,7	1,5	1,4	-	-	-	-	-	-
13	n	-	-	-	-	1	-	3	7	2	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	-	7,1	6,4	2,9	1,4	-	-	-	-	-	-
14	n	-	-	-	-	1	-	3	7	5	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	2,2	-	7,1	6,4	7,4	2,9	-	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	-	-	4	9	3	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	9,5	8,2	4,4	-	-	-	-	1,3	-	-
16	n	-	-	-	-	-	-	4	7	5	3	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	9,5	6,4	7,4	4,3	1,4	-	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	-	-	2	12	5	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	4,8	10,9	7,4	2,9	-	-	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	-	-	3	5	8	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	7,1	4,5	11,8	4,3	-	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	1	7	4	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	2,4	6,4	5,9	5,7	-	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	-	4	5	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	3,6	7,4	4,3	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	3	3	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,7	4,4	1,4	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	3	8	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4	11,4	-	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	7	5	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	10,3	7,1	1,4	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	1	-	-	3	16	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	7,1	-	-	4,4	22,9	2,8	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	3	8	4	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4	11,4	5,6	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4	2,9	2,8	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,3	1,4	1,4	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,9	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von BLOCKBILDUNGEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von 10 mg FcDR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Seg- ment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung																
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII 18	IX	IX +	IX 6	IX 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Tiere:	279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84		
1	n	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-		
	%	-	-	-	-	0,5	0,4	-	-	-	-	-	0,2	0,2	-	-		
2	n	-	-	1	-	3	4	3	4	9	7	2	3	5	2	1	-	-
	%	-	-	0,2	-	0,7	1,4	3,6	1,6	1,4	1,7	0,5	0,7	1,1	0,4	0,2	-	-
3	n	4	1	2	2	15	11	6	11	17	22	10	9	8	2	2	1	1
	%	0,2	0,2	0,4	0,4	3,6	4,0	7,1	4,4	2,6	5,4	2,4	2,1	1,8	0,4	0,5	0,2	0,2
4	n	8	1	2	2	19	13	11	20	35	34	14	13	13	5	1	1	1
	%	0,5	0,2	0,4	0,4	4,5	4,7	13,9	7,9	5,3	8,3	3,3	3,1	2,9	1,1	0,2	0,2	0,2
5	n	7	2	1	2	9	13	10	19	39	38	10	8	12	7	-	1	1
	%	0,4	0,5	0,2	0,4	2,1	4,7	11,9	7,5	5,9	9,3	2,4	1,9	2,7	1,5	-	0,2	0,2
6	n	4	2	-	2	4	12	3	7	24	17	6	3	3	4	-	1	1
	%	0,2	0,5	-	0,4	1,0	4,3	3,6	2,8	3,6	4,2	1,4	0,7	0,7	0,9	-	0,2	0,2
7	n	1	-	-	-	3	9	-	6	17	3	3	1	1	2	-	-	-
	%	0,1	-	-	-	0,7	3,3	-	2,4	2,6	0,7	0,7	0,2	0,2	0,4	-	-	-
8	n	-	-	-	-	1	6	-	8	17	8	2	-	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	2,2	-	3,2	2,6	2,0	0,5	-	-	0,2	-	-	-
9	n	-	-	-	-	1	4	-	15	18	8	-	-	1	2	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	1,4	-	6,0	2,7	2,0	-	-	0,2	0,4	0,2	-	-
10	n	-	-	-	-	1	1	-	16	24	12	-	-	1	3	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	0,4	-	6,3	3,6	2,9	-	-	0,2	0,6	0,2	-	-
11	n	-	-	-	-	3	-	-	17	42	23	3	1	-	3	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	-	-	6,7	6,4	5,6	0,7	0,2	-	0,6	-	-	-
12	n	-	-	-	-	3	-	-	24	44	27	6	2	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,1	-	-	9,5	6,7	6,6	1,4	0,5	-	0,2	-	-	-
13	n	-	-	-	-	-	-	-	20	41	27	6	2	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	7,9	6,2	6,6	1,4	0,5	-	0,2	-	-	-
14	n	-	-	-	-	1	-	-	20	44	32	5	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	-	7,9	6,7	7,8	1,2	0,2	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	2	-	-	33	46	29	5	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,7	-	-	13,1	7,0	7,1	1,2	0,2	-	-	-	-	-
16	n	-	-	-	-	2	-	-	21	59	24	4	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,7	-	-	8,3	8,9	5,9	1,0	0,2	-	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	2	-	-	14	68	16	7	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,7	-	-	5,6	10,3	3,9	1,7	-	-	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	1	-	-	11	58	11	7	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	-	4,4	8,8	2,7	1,7	0,2	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	-	3	34	21	5	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,2	5,2	5,1	1,2	0,2	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	-	3	12	25	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,2	1,8	6,1	0,7	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	9	36	1	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,4	8,8	0,2	-	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	5	29	3	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,8	7,1	0,7	-	-	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	2	13	6	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	3,2	1,4	-	-	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	12	6	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	2,9	1,4	-	-	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	10	8	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5	1,9	-	-	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	6	8	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	1,9	-	-	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	1,7	0,5	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	3	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,1	0,7	-	0,2	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17	3	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0	0,7	-	0,2	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,3	0,5	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von HYPOPLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von 10 mg FCdR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Seg- ment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung															
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII 18	IX	IX +	IX 6	IX 18	X	XI	XII	XIII
Tiere:	279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84	
1	n	-	-	-	-	1	5	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	1,8	2,4	0,8	0,3	-	-	-	-	-	-	-
2	n	-	-	-	-	-	3	-	2	3	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	1,1	-	0,8	0,5	-	-	-	-	-	-	-
3	n	-	-	-	-	2	3	1	3	4	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,5	1,1	1,2	1,2	0,6	0,2	-	-	-	-	-	-
4	n	2	-	-	-	1	1	2	1	3	4	-	1	-	-	-	-
	%	0,1	-	-	-	0,2	0,4	2,4	0,4	0,5	1,0	-	0,2	-	-	-	-
5	n	-	-	-	-	1	-	1	4	6	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	-	1,2	1,6	0,9	-	-	-	-	0,2	-	-
6	n	-	-	-	-	-	2	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,7	-	0,4	0,5	-	-	-	-	-	-	-
7	n	-	-	-	-	1	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	-	-	0,4	0,5	-	-	-	-	-	-	-
8	n	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	-	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,3	0,2	-	-	-	0,4	-	-
9	n	-	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	-	0,4	0,2	-	-	-	-	0,2	-	-
10	n	-	-	-	-	-	-	-	7	5	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,8	0,8	0,2	-	-	-	-	-	-
11	n	-	-	-	-	-	-	-	3	10	2	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,2	1,5	0,5	0,2	-	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	1	-	7	16	3	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	2,8	2,4	0,7	0,5	-	-	-	-	-	-
13	n	-	-	-	-	1	-	10	22	6	1	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	4,0	3,3	1,5	0,2	0,2	-	-	-	-	-
14	n	-	-	-	-	1	-	11	24	13	5	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	4,4	3,6	3,2	1,2	-	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	1	-	11	32	19	5	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	4,4	4,8	4,7	1,2	0,2	-	-	-	-	-
16	n	-	-	-	-	1	-	12	28	21	5	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	4,8	4,2	5,1	1,2	-	-	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	-	-	4	36	10	6	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,6	5,5	2,5	1,4	0,5	-	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	1	-	8	43	34	8	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	-	3,2	6,5	8,3	1,9	0,2	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	1	20	22	3	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,4	3,0	5,4	0,7	0,2	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	2	15	11	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,8	2,3	2,7	0,2	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	7	8	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,1	2,0	1,0	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	1	4	14	5	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,4	0,6	3,4	1,2	0,2	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	1	13	18	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	3,2	4,3	-	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	16	19	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	3,9	4,5	0,2	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	10	23	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5	5,5	-	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	17	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	4,0	-	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	0,5	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von APLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von 10 mg FcDR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/6

Seg- ment		KoS	Stadien der Embryonalentwicklung														
			IV	V	VI	VII	VIII	VIII + 6	VIII + 18	IX	IX + 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Tiere:		279	73	80	83	70	46	14	42	110	68	70	71	74	78	74	84
1	n	-	-	-	-	2	4	2	2	-	-	-	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	0,5	1,4	2,4	0,8	-	-	-	-	-	0,4	-	-
2	n	-	-	-	-	7	-	2	5	-	-	-	-	-	2	-	-
	%	-	-	-	-	1,7	-	2,4	2,0	-	-	-	-	-	0,4	-	-
3	n	-	-	-	-	7	6	6	4	-	2	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	1,7	2,2	7,1	1,6	-	0,5	-	-	-	0,2	-	-
4	n	3	-	-	-	3	1	5	3	2	2	2	-	-	-	-	-
	%	0,2	-	-	-	0,7	0,4	6,0	1,2	0,3	0,5	0,5	-	-	-	-	-
5	n	-	-	-	-	-	3	-	3	5	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	1,1	-	1,2	0,8	0,5	-	-	-	-	-	-
6	n	-	-	-	-	-	2	-	1	3	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,7	-	0,4	0,5	-	-	-	-	0,2	-	-
7	n	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,3	0,2	-	-	-	-	-	-
8	n	-	-	-	-	-	-	-	4	2	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,6	0,3	-	-	-	-	0,2	-	-
9	n	-	-	-	-	2	-	-	2	2	3	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,5	-	-	0,8	0,3	0,7	0,7	-	-	-	-	-
10	n	-	-	-	-	-	-	-	6	3	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,4	0,5	0,5	-	-	-	-	-	-
11	n	-	-	-	-	-	-	-	3	9	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,2	1,4	0,2	-	-	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	-	-	-	10	6	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	4,0	0,9	-	0,2	-	-	-	-	-
13	n	-	-	-	-	-	-	-	2	11	5	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,7	1,2	-	-	-	-	-	-
14	n	-	-	-	-	3	-	-	7	4	6	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,7	-	-	2,8	0,6	1,5	-	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	-	2	-	7	17	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,7	-	2,8	2,6	0,7	-	-	-	-	-	-
16	n	-	-	-	-	-	-	-	7	23	8	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,8	3,5	2,0	0,7	-	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	-	-	-	1	32	7	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,4	4,8	1,7	0,7	-	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	-	2	-	4	24	13	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,7	-	1,6	3,6	3,2	0,5	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	-	-	8	6	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	1,5	-	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,2	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	7	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	0,5	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	0,6	0,7	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,2	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	7	3	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	1,7	0,7	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10 mg FCdR i. p. zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/10

		Stadien der Embryonalentwicklung															
Tag + Stunde		KoS	IV	V	VI	VII	VIII	VIII + 6	VIII + 18	IX	IX + 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Analysierte Tiere		133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83
WIRBELKÖRPER																	
Blockbildungen	n %	- -	- -	10 0,2	2 -	30 0,7	136 5,7	41 4,9	286 9,7	576 8,1	474 9,5	416 7,9	544 9,4	159 3,0	8 0,1	4 0,1	-
Dysplasien	n %	4 0,1	12 0,2	2 -	2 -	24 0,6	88 3,7	60 7,1	238 8,1	612 8,6	422 8,5	160 3,0	174 3,0	54 0,1	-	4 -	-
Hypoplasien	n %	- -	- -	- -	2 -	2 -	2 0,1	6 0,7	20 0,7	78 1,1	30 0,6	6 0,1	4 0,1	-	-	-	-
Aplasien	n %	- -	- -	- -	- -	1 -	7 0,3	3 0,4	6 0,2	10 0,1	-	1 -	2 -	-	-	-	-
Spaltbildungen	n %	- -	- -	2 0,1	1 -	5 0,2	24 2,0	10 2,4	43 2,9	83 2,3	75 3,0	54 2,0	42 1,5	3 0,1	-	1 -	-
nicht analysierbar	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	12 1,4	-	22 0,3	-	-	-	-	-	-	-
WIRBELBOGEN																	
Blockbildungen	n %	2 -	6 -	14 0,1	4 -	20 0,2	139 1,9	53 2,1	297 3,4	565 2,7	175 1,2	38 0,2	92 0,5	20 0,1	-	4 -	4 -
Dysplasien	n %	- -	- -	- -	- -	- -	3 -	- -	16 0,2	25 0,1	30 0,2	3 -	5 -	-	-	-	-
Hypoplasien	n %	- -	2 -	- -	- -	3 -	27 0,4	7 0,3	109 1,2	373 1,8	200 1,3	43 0,3	45 0,3	-	-	1 -	-
Aplasien	n %	- -	- -	- -	- -	9 0,1	41 0,6	14 0,6	107 1,2	144 0,7	29 0,2	5 -	20 0,1	-	-	1 -	-
Spaltbildungen	n %	- -	- -	- -	- -	- -	5 0,1	-	2 -	11 0,1	-	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n %	- -	- -	- -	- -	- -	14 0,2	20 0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIPPEN																	
Fusionen	n %	- -	- -	- -	- -	- -	2 0,2	8 2,0	87 6,3	165 5,0	38 1,6	6 0,2	8 0,3	-	-	-	-
synostotische Brückenbildung	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0,3	18 1,3	26 0,8	-	-	-	-	-	-	-
Dysplasien	n %	- -	- -	- -	- -	- -	1 0,1	-	13 0,9	27 0,8	2 0,1	-	2 0,1	-	-	-	-
prox. Aplasien	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	-	25 1,8	43 1,3	20 0,9	-	3 0,1	-	-	-	-
dist. Aplasien	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	3 0,2	5 0,2	2 0,1	2 0,1	-	2 0,1	-	-	-	-
totale Aplasien	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2 0,5	4 0,3	2 0,1	3 0,1	-	-	-	-	-	-
mehrfach betroffen	n %	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 0,3	25 1,8	32 1,0	6 0,3	-	2 0,1	-	-	-	-

Wirbelbogenmißbildungen nach einmaliger Applikation von 10 mg PCdR i. p. zu verschiedenen
Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/10

Tag + Stunde		Stadien der Embryonalentwicklung																
		KoS	IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII + 18	IX	IX +	IX 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII
Analysierte Tiere		133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83	
DORSAL																		
Blockbildungen	n	2	6	12	4	18	121	45	249	469	127	24	84	18	-	4	4	
	%	-	-	0,1	-	0,1	1,7	1,8	2,8	2,2	0,9	0,2	0,5	0,1	-	-	-	
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	2	-	14	16	20	2	5	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-	
Hypoplasien	n	-	-	-	-	-	6	-	40	183	88	28	16	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,1	-	0,5	0,9	0,6	0,2	0,1	-	-	-	-	
Aplasien	n	-	-	-	-	-	3	1	14	23	7	1	7	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	-	-	-	-	-	-	-	
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	1	5	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
LATERAL																		
Blockbildungen	n	-	-	-	-	2	14	4	22	55	26	8	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	-	-	-	-	-	
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	1	-	-	2	3	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hypoplasien	n	-	1	-	-	1	8	-	15	43	19	-	11	-	-	-	1	
	%	-	-	-	-	-	0,1	-	0,2	0,2	0,1	-	0,1	-	-	-	-	
Aplasien	n	-	-	-	-	4	15	7	42	56	12	2	7	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,2	0,3	0,5	0,3	0,1	-	-	-	-	-	-	
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	4	-	1	6	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	7	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
RADIX																		
Blockbildungen	n	-	-	2	-	-	4	4	26	41	22	6	6	2	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,2	0,1	-	-	-	-	-	-	
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	2	7	7	1	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hypoplasien	n	-	1	-	-	2	13	7	54	147	93	15	18	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,2	0,3	0,6	0,7	0,6	0,1	0,1	-	-	-	-	
Aplasien	n	-	-	-	-	5	23	6	51	65	10	2	6	-	-	-	1	
	%	-	-	-	-	-	0,3	0,2	0,6	0,3	0,1	-	-	-	-	-	-	
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	7	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SUMME DER MISSBILDUNGEN																		
linke Wirbelbogen	n	-	4	6	4	13	114	40	234	517	201	33	60	6	-	-	2	2
	%	-	-	-	-	0,1	1,6	1,6	2,7	2,4	1,3	0,2	0,3	-	-	-	-	
rechte Wirbelbogen	n	2	4	8	-	19	115	554	297	601	233	56	103	14	-	-	4	2
	%	-	-	-	-	0,1	1,6	2,1	3,4	2,8	1,6	0,4	0,6	0,1	-	-	-	

Segmentale Verteilung und Frequenz von BLOCKBILDUNGEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von 10 mg FcDR 1. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/10

Seg- ment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung																
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII 18	IX	IX +	IX 6	IX 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Tiere:	133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83		
1	n	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1		
	%	-	-	-	0,6	0,7	1,3	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,6		
2	n	-	-	2	1	10	18	3	38	27	21	9	29	32	2	1	2	
	%	-	-	1,1	0,6	6,8	22,5	10,7	38,8	11,4	12,7	5,1	15,1	18,0	1,1	0,5	1,2	
3	n	-	-	3	-	14	29	3	21	35	28	11	36	34	2	-	1	
	%	-	-	1,6	-	9,6	36,3	10,7	21,4	14,8	16,9	6,3	18,8	19,1	1,1	-	0,6	
4	n	-	-	3	-	5	21	2	10	25	12	4	13	6	1	-	-	
	%	-	-	1,6	-	3,4	26,3	7,1	10,2	10,6	7,2	2,3	6,8	3,4	0,5	-	-	
5	n	-	-	2	-	-	12	3	6	15	7	2	6	2	1	-	-	
	%	-	-	1,1	-	-	15,0	10,7	6,1	6,4	4,2	1,1	3,1	1,1	0,5	-	-	
6	n	-	-	-	-	9	3	8	9	2	1	2	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	11,3	10,7	8,2	3,8	1,2	0,6	1,0	-	-	-	-	-	
7	n	-	-	-	-	5	4	10	8	1	1	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	6,3	14,3	10,2	3,4	0,6	0,6	-	-	-	-	-	-	
8	n	-	-	-	-	3	3	6	3	1	1	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	10,7	6,1	1,3	0,6	0,6	-	-	-	-	-	-	
9	n	-	-	-	-	2	2	3	7	1	1	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	2,5	7,1	3,1	3,0	0,6	0,6	-	-	-	-	-	-	
10	n	-	-	-	-	2	-	6	7	-	1	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	2,5	-	6,1	3,0	-	0,6	-	-	-	-	-	-	
11	n	-	-	-	-	2	-	9	5	2	-	1	1	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	2,5	-	9,2	2,1	1,2	-	0,5	0,6	-	-	-	-	
12	n	-	-	-	-	2	-	9	5	3	-	1	1	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	2,5	-	9,2	2,1	1,8	-	0,5	0,6	-	-	-	-	
13	n	-	-	-	-	1	1	13	12	6	-	2	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	1,3	3,6	13,3	5,1	3,6	-	1,0	-	-	-	-	-	
14	n	-	-	-	-	-	1	16	20	7	-	4	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	3,6	16,3	8,5	4,2	-	2,1	1,1	-	-	-	-	
15	n	-	-	-	-	3	2	18	32	5	2	9	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	7,1	18,4	13,6	3,0	1,1	4,7	1,1	-	-	-	-	
16	n	-	-	-	-	3	2	31	60	19	4	16	12	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	7,1	31,6	25,4	11,4	2,3	8,3	6,7	-	-	-	-	
17	n	-	-	-	-	3	1	37	75	31	6	19	14	1	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	3,6	37,8	31,8	18,7	3,4	9,9	7,9	0,5	-	-	-	
18	n	-	-	-	-	3	1	20	59	21	5	18	8	1	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	3,6	20,4	25,0	12,7	2,8	9,4	4,5	0,5	-	-	-	
19	n	-	-	-	-	3	-	12	42	18	6	11	4	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	-	12,2	17,8	10,8	3,4	5,7	2,2	-	-	-	-	
20	n	-	-	-	-	4	-	9	36	23	7	7	1	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	5,0	-	9,2	15,3	13,9	4,0	3,6	0,6	-	-	-	-	
21	n	-	-	-	-	1	-	2	31	33	16	14	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	1,3	-	2,0	13,1	20,0	9,1	7,3	1,1	-	-	-	-	
22	n	-	-	-	-	-	1	-	24	48	26	18	4	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	3,6	-	10,2	28,9	14,8	9,4	2,2	-	-	-	-	
23	n	-	-	-	-	3	1	-	20	62	33	27	4	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	3,6	-	8,5	37,3	18,8	14,1	2,2	-	-	-	-	
24	n	-	-	-	-	3	2	-	11	53	49	44	3	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	3,8	7,1	-	4,7	31,9	27,8	22,9	1,7	-	-	-	-	
25	n	-	-	-	-	1	3	-	6	39	45	51	5	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	1,3	10,7	-	2,5	23,5	25,6	26,6	2,8	-	-	-	-	
26	n	-	-	-	-	-	2	1	-	16	42	46	3	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	7,1	1,0	-	9,6	23,9	24,0	1,7	-	-	-	-	
27	n	-	-	-	-	1	1	1	1	7	56	58	8	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	1,3	3,6	1,0	0,4	4,2	31,8	30,2	4,5	-	-	-	-	
28	n	-	-	-	-	1	-	-	1	5	49	57	8	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	1,3	-	-	0,4	3,0	27,8	29,7	4,5	-	-	-	-	
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	3	25	39	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8	14,2	20,3	1,1	-	-	-	-	
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	16	1	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,0	8,3	0,6	-	-	-	-	

Segment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung															
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII 18	IX	IX +	IX 6	IX 18	X	XI	XII	XIII
Tiere:	133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83	
1	n	-	-	-	-	-	-	4	4	4	-	-	2	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	4,1	1,7	2,4	-	-	1,1	-	-	-	
2	n	-	-	-	10	4	2	2	4	8	2	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	6,8	5,0	7,1	2,0	1,7	4,8	1,1	-	-	-	-	-	
3	n	-	-	-	6	6	6	8	16	6	-	2	-	-	-	-	2
	%	-	-	-	4,1	7,5	21,4	8,2	6,8	3,6	-	1,0	-	-	-	-	1,2
4	n	-	2	-	2	10	6	18	20	6	4	6	6	-	-	-	2
	%	-	1,1	-	1,4	12,5	21,4	18,4	8,5	3,6	2,3	3,1	3,4	-	-	-	1,2
5	n	-	2	-	2	14	8	18	18	8	-	8	2	-	-	-	-
	%	-	1,1	-	1,4	17,5	28,6	18,4	7,6	4,8	-	4,2	1,1	-	-	-	-
6	n	-	-	-	2	2	6	12	24	12	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	1,4	2,5	21,4	12,2	10,2	7,2	1,1	-	-	-	-	-	-
7	n	-	-	-	-	6	8	4	10	8	-	4	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	7,5	28,6	4,1	4,2	4,8	-	2,1	-	-	-	-	-
8	n	-	-	-	-	8	4	-	12	2	-	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	10,0	14,3	-	5,1	2,4	-	1,0	-	-	-	-	-
9	n	-	-	-	-	4	-	2	8	-	-	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	5,0	-	2,0	3,4	-	-	1,0	-	-	-	-	-
10	n	-	-	-	2	4	6	6	20	2	-	4	-	-	-	2	-
	%	-	-	-	1,1	5,0	21,4	6,1	8,5	2,4	-	2,1	-	-	1,0	-	-
11	n	-	-	-	-	4	4	6	24	22	-	2	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	5,0	14,3	6,1	10,2	13,3	-	1,0	1,1	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	6	-	16	48	14	-	-	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	7,5	-	16,3	20,3	8,4	-	-	1,1	-	-	-	-
13	n	-	2	-	-	2	2	18	42	22	4	4	-	-	-	-	-
	%	-	1,1	-	-	2,5	7,1	18,4	17,8	13,3	2,3	2,1	-	-	-	-	-
14	n	-	2	-	-	4	2	26	54	28	6	6	-	-	-	-	-
	%	-	1,1	-	-	5,0	7,1	26,5	22,9	16,9	3,4	3,1	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	4	4	30	70	20	8	6	6	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	5,0	14,3	30,6	29,7	12,0	4,5	3,1	3,4	-	-	-	-
16	n	-	-	-	-	4	-	16	46	12	8	8	8	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	5,0	-	16,3	19,5	7,2	4,5	4,2	4,5	-	-	-	-
17	n	-	2	-	-	2	2	14	38	22	10	6	2	-	-	-	-
	%	-	1,1	-	-	2,5	7,1	14,3	16,1	13,3	5,7	3,1	1,1	-	-	-	-
18	n	-	2	-	-	-	-	16	48	22	16	8	4	-	-	-	-
	%	-	1,1	-	-	-	-	16,3	20,3	13,3	9,1	4,2	2,2	-	-	-	-
19	n	-	-	2	-	-	-	6	32	26	2	8	2	-	-	-	-
	%	-	-	1,1	-	-	-	6,1	13,6	15,7	1,1	4,2	1,1	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	6	24	24	8	12	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	6,1	10,2	14,5	4,5	6,3	1,1	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	4	12	30	8	8	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	4,1	5,1	18,1	4,5	4,2	1,1	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	2	-	2	14	28	12	24	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	2,5	-	2,0	5,9	16,9	6,8	12,5	1,1	-	-	-	-
23	n	2	-	-	-	-	-	2	8	24	22	16	2	-	-	-	-
	%	0,8	-	-	-	-	-	2,0	3,4	14,5	12,5	8,3	1,1	-	-	-	-
24	n	2	-	-	-	-	-	2	8	26	14	8	4	-	-	-	-
	%	0,8	-	-	-	-	-	2,0	3,4	15,7	8,0	4,2	2,2	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	2	-	-	4	20	8	12	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	2,5	-	-	1,7	12,0	4,5	6,3	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	2	20	14	8	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,8	12,0	8,0	4,2	1,1	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	2	6	8	8	4	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,8	3,6	4,5	4,2	2,2	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	1,0	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von SPALTBILDUNGEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von 10 mg FCdR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/10

Seg- ment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung															
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII + 18	IX	IX +	IX 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII
Tiere:	133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83	
1	n	-	-	-	1	1	1	2	4	13	3	-	-	-	-	1	1
	%	-	-	-	1,1	1,4	2,5	14,3	8,2	11,0	3,6	-	-	-	-	1,0	1,2
2	n	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,4	2,5	-	-	0,8	-	-	1,0	-	-	-	-
3	n	-	-	-	-	1	7	1	9	4	2	3	2	2	-	-	-
	%	-	-	-	-	1,4	17,5	7,1	18,4	3,2	2,4	3,4	2,1	2,2	-	-	-
4	n	-	-	2	-	2	4	-	3	8	2	1	1	1	-	-	-
	%	-	-	2,2	-	2,7	10,0	-	6,1	6,8	2,4	1,1	1,0	1,1	-	-	-
5	n	-	-	-	-	-	2	-	-	3	3	1	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	5,0	-	-	2,5	3,6	1,1	2,1	-	-	-	-
6	n	-	-	-	-	-	3	-	1	1	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	7,5	-	2,0	0,8	2,4	-	-	-	-	-	-
7	n	-	-	-	-	-	1	1	-	2	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	7,1	-	1,7	-	1,1	-	-	-	-	-
8	n	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-
9	n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	7,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-
11	n	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	-	1	1	2	1	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	7,1	4,1	0,8	1,2	-	-	-	-	-	-
13	n	-	-	-	-	-	-	1	2	4	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	7,1	4,1	3,4	1,2	-	-	-	-	-	-
14	n	-	-	-	-	-	-	1	1	3	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	7,1	2,0	2,5	-	-	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	-	-	1	2	5	2	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	7,1	4,1	4,2	2,4	-	1,0	-	-	-	-
16	n	-	-	-	-	-	-	-	7	8	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	14,3	6,8	2,4	-	-	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	-	1	-	5	7	6	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	-	10,2	5,9	7,2	-	-	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	-	-	-	4	5	1	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	8,2	4,2	1,2	1,1	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	1	1	3	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	7,1	2,0	2,5	4,8	-	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	-	1	3	7	1	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,0	2,5	8,4	1,1	1,0	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	6	4	1	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	5,1	4,8	1,1	2,1	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	1	8	2	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	9,6	2,3	1,0	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	4	6	9	8	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	3,4	7,2	10,2	8,3	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	1	-	-	-	13	18	9	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	-	-	-	15,6	20,5	9,4	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6	13	11	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	7,2	14,8	11,5	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,4	-	2,1	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-

Segment		KoS	Stadien der Embryonalentwicklung														
			IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII + 18	IX	IX +	IX 6	IX + 18	X	XI	XII
Tiere:		133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83
1	n	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-
2	n	-	-	-	-	2	15	1	3	4	4	-	6	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,5	6,3	1,2	1,0	0,6	0,8	-	1,0	-	0,2	-	-
3	n	-	-	1	-	7	28	3	13	17	11	2	9	2	2	-	-
	%	-	-	0,2	-	1,6	11,7	3,6	4,4	2,4	2,2	0,4	1,6	0,4	0,4	-	-
4	n	-	2	4	1	5	25	6	21	30	15	2	12	6	4	-	1
	%	-	0,4	0,7	0,2	1,1	10,4	7,1	7,1	4,2	3,0	0,4	2,1	1,1	0,7	-	0,2
5	n	1	3	5	2	1	16	7	18	39	13	3	16	6	4	1	2
	%	0,1	0,6	0,9	0,4	0,2	6,7	8,3	6,1	5,5	2,6	0,6	2,8	1,1	0,7	0,2	0,4
6	n	1	1	2	1	2	9	10	14	37	7	-	7	2	2	1	1
	%	0,1	0,2	0,4	0,2	0,5	3,8	11,9	4,8	5,2	1,4	-	1,2	0,4	0,4	0,2	0,2
7	n	-	-	1	-	2	8	6	9	24	5	-	-	1	1	1	-
	%	-	-	0,2	-	0,5	3,3	7,1	3,1	3,4	1,0	-	-	0,2	0,2	0,2	-
8	n	-	-	1	-	1	8	2	11	20	4	-	7	1	1	1	-
	%	-	-	0,2	-	0,2	3,3	2,4	3,7	2,8	0,8	-	1,2	0,2	0,2	0,2	-
9	n	-	-	-	-	-	7	4	16	28	8	1	7	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,9	4,8	5,4	4,0	1,6	0,2	1,2	-	0,2	-	-
10	n	-	-	-	-	-	7	4	18	29	8	1	5	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,9	4,8	6,1	4,1	1,6	0,2	0,9	-	-	-	-
11	n	-	-	-	-	-	6	2	21	34	4	1	6	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	2,4	7,1	4,8	0,8	0,2	1,0	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	-	3	2	22	40	7	2	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	1,3	2,4	7,5	5,6	1,4	0,4	0,2	-	-	-	-
13	n	-	-	-	-	-	2	3	22	37	10	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,8	3,6	7,5	5,2	2,0	0,2	-	-	-	-	-
14	n	-	-	-	-	-	-	1	23	38	13	-	-	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	7,8	5,4	2,6	-	-	0,2	-	-	-
15	n	-	-	-	-	-	-	1	27	24	9	1	1	1	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	9,2	3,4	1,8	0,2	0,2	0,2	-	-	-
16	n	-	-	-	-	-	-	1	23	26	6	1	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	7,8	3,7	1,2	0,2	0,2	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	-	-	-	16	47	9	2	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	5,4	6,6	1,8	0,4	0,4	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	-	1	-	12	54	4	2	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	-	4,1	7,6	0,8	0,4	0,4	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	2	-	7	19	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,8	-	2,4	2,7	0,2	-	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	1	-	1	9	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	-	0,3	1,3	0,2	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,4	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	12	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	2,4	-	0,2	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	16	1	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	3,2	0,2	0,4	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	1	3	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	0,2	0,5	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,2	0,4	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	0,2	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9	0,2	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von HYPOPLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von 10 mg FCDr i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/10

Segment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung																
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII +	VIII 6	VIII 18	IX	IX +	IX 6	IX 18	X	XI	XII	XIII	XIV
Tiere:		133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83	
1	n	-	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,5	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	n	-	-	-	-	-	4	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	1,7	-	0,3	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	n	-	-	-	-	1	-	-	-	2	1	-	-	-	-	1	-	-
	%	-	-	-	-	0,2	-	-	-	0,3	0,2	-	-	-	-	0,2	-	-
4	n	-	-	-	-	2	7	-	3	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,5	2,9	-	1,0	0,3	0,4	-	-	-	-	-	-	-
5	n	-	2	-	-	-	1	-	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	0,4	-	-	-	0,4	-	0,7	0,3	0,2	-	-	-	-	-	-	-
6	n	-	-	-	-	-	5	1	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	2,1	1,2	1,0	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-
7	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	0,2	-	-	-	-	-
8	n	-	-	-	-	-	1	1	1	2	1	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	1,2	0,3	0,3	0,2	0,2	-	-	-	-	-	-
9	n	-	-	-	-	-	-	1	1	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	0,3	0,3	0,4	-	-	-	-	-	-	-
10	n	-	-	-	-	-	-	-	1	4	2	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,6	0,4	-	-	-	-	-	-	-
11	n	-	-	-	-	-	-	-	6	4	-	-	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,0	0,6	-	-	0,4	-	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	-	1	-	5	12	3	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	-	1,7	1,7	0,6	-	-	-	-	-	-	-
13	n	-	-	-	-	-	1	1	10	22	5	-	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	1,2	3,4	3,1	1,0	-	0,2	-	-	-	-	-
14	n	-	-	-	-	-	-	1	10	30	12	2	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	3,4	4,2	2,4	0,4	0,4	-	-	-	-	-
15	n	-	-	-	-	-	-	-	18	54	12	-	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	6,1	7,6	2,4	-	0,5	-	-	-	-	-
16	n	-	-	-	-	-	1	-	25	63	10	1	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,4	-	8,5	8,9	2,0	0,2	0,5	-	-	-	-	-
17	n	-	-	-	-	-	-	-	16	52	17	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	5,4	7,3	3,4	-	-	-	-	-	-	-
18	n	-	-	-	-	-	-	-	4	45	15	1	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,4	6,4	3,0	0,2	0,2	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	-	2	33	12	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,7	4,7	2,4	-	-	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	12	5	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,7	1,0	-	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	11	5	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6	1,0	-	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	6	18	1	2	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	3,6	0,2	0,4	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	7	27	7	4	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	5,4	1,3	0,7	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	4	28	8	5	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	5,6	1,5	0,9	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	18	12	11	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	-	-	3,6	2,3	1,9	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	6	3	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	1,1	0,5	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von APLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von 10 mg FCdR i. p.
zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität beim Stamm C57Bl/10

Segment	KoS	Stadien der Embryonalentwicklung															
		IV	V	VI	VII	VIII	VIII + 6	VIII + 18	IX	IX + 6	IX + 18	X	XI	XII	XIII	XIV	
Tiere:	133	87	92	90	73	40	14	49	118	83	88	96	89	92	98	83	
1	n	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	5,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	n	-	-	-	2	3	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	0,5	1,3	-	0,7	-	-	-	0,4	-	-	-	-	
3	n	-	-	-	3	6	3	1	1	-	-	-	-	-	1	-	
	%	-	-	-	0,7	2,5	3,6	0,3	0,2	-	-	-	-	-	0,2	-	
4	n	-	-	-	2	10	2	-	7	-	-	3	-	-	-	-	
	%	-	-	-	0,5	4,2	2,4	-	1,0	-	-	0,5	-	-	-	-	
5	n	-	-	-	-	6	-	2	9	2	-	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	2,5	-	0,7	1,3	0,4	-	0,4	-	-	-	-	
6	n	-	-	-	-	1	2	3	2	-	-	2	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	0,4	2,4	1,0	0,3	-	-	0,4	-	-	-	-	
7	n	-	-	-	2	-	2	-	4	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	0,5	-	2,4	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	
8	n	-	-	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	1,0	0,3	-	-	-	-	-	-	-	
9	n	-	-	-	-	-	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	3,6	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	n	-	-	-	-	-	-	4	7	2	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	1,4	1,0	0,4	-	-	-	-	-	-	
11	n	-	-	-	-	-	-	8	5	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	2,7	0,7	-	-	-	-	-	-	-	
12	n	-	-	-	-	-	-	6	8	4	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	2,0	1,1	0,8	-	-	-	-	-	-	
13	n	-	-	-	-	-	-	7	8	2	-	1	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	2,4	1,1	0,4	-	0,2	-	-	-	-	
14	n	-	-	-	-	-	-	8	5	7	-	4	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	2,7	0,7	1,4	-	0,7	-	-	-	-	
15	n	-	-	-	-	2	18	18	1	-	1	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	2,4	6,1	2,5	0,2	-	0,2	-	-	-	-	-	
16	n	-	-	-	-	-	14	24	2	-	1	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	4,8	3,4	0,4	-	0,2	-	-	-	-	-	
17	n	-	-	-	-	-	13	10	3	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	4,4	1,4	0,6	-	-	-	-	-	-	-	
18	n	-	-	-	-	-	9	9	2	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	3,1	1,3	0,4	-	-	-	-	-	-	-	
19	n	-	-	-	-	-	3	16	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	1,0	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	n	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	n	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	
22	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	
23	n	-	-	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	0,6	0,2	-	-	-	-	-	-	-	
24	n	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	0,3	0,4	-	-	-	-	-	-	-	
25	n	-	-	-	-	-	-	-	2	3	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,5	-	-	-	-	-	-	
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
27	n	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	n	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,9	-	-	-	-	-	-	-	
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von FCdR i. p.

Stamm C57Bl/6

Tag VIII

Stamm C57Bl/10

Tag IX

	KoS phys	Dosierung (mg/kg)							KoS phys	Dosierung (mg/kg)						
		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0
Analys. Tiere	111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46
WIRBELKÖRPER																
Blockbildungen	n 4	43	36	31	63	86	51	81	2	18	18	12	64	281	576	424
	% 0,1	0,9	0,8	0,7	1,4	2,0	2,0	2,9	-	0,4	0,4	0,2	1,3	6,3	8,1	15,4
Dysplasien	n 8	74	58	46	76	102	150	106	4	24	26	32	142	320	612	358
	% 0,1	1,5	1,2	1,0	1,6	2,3	6,0	3,8	-	0,6	0,5	0,6	2,8	7,2	8,6	13,0
Hypoplasien	n 2	-	6	4	10	10	10	10	-	6	2	-	14	24	78	36
	% -	-	0,1	0,1	0,2	0,2	0,4	0,4	-	0,1	-	-	0,3	0,5	1,1	1,3
Aplasien	n -	6	2	-	3	10	8	2	-	2	2	1	4	10	10	7
	% -	0,1	-	-	0,1	0,2	0,3	0,1	-	-	-	-	0,1	0,2	0,1	0,3
Spaltbildungen	n 1	9	7	7	12	25	12	19	-	7	6	6	14	47	83	60
	% -	0,4	0,3	0,3	0,5	1,1	1,0	1,4	-	0,3	0,3	0,2	0,6	2,1	2,3	4,3
nicht analysierbar	n -	-	-	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	% -	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
WIRBELBOGEN																
Blockbildungen	n 12	9	24	51	52	60	77	88	2	15	8	23	100	305	565	399
	% 0,1	0,1	0,2	0,4	0,4	0,5	1,0	1,1	-	0,1	0,1	0,1	0,7	2,3	2,7	4,8
Dysplasien	n -	-	-	3	1	1	-	3	-	-	5	2	5	15	25	17
	% -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,2
Hypoplasien	n -	-	3	6	7	14	11	21	-	4	4	3	26	94	373	240
	% -	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,3	-	-	-	-	0,2	0,7	1,8	2,9
Aplasien	n 1	22	6	20	15	35	28	20	-	20	14	-	25	115	144	107
	% -	0,2	-	0,1	0,1	0,3	0,4	0,2	-	0,2	0,1	-	0,2	0,9	0,7	1,2
Spaltbildungen	n -	-	1	1	-	-	3	3	-	-	-	-	1	8	11	4
	% -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	-
nicht analysierbar	n -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	% -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RIPPEN																
Fusionen	n -	-	-	-	-	-	2	-	-	3	2	-	20	47	163	65
	% -	-	-	-	-	-	0,2	-	-	0,4	0,1	-	0,9	2,3	4,9	5,0
synostotische Brückenbildung	n -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	26	31
	% -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,8	2,4
Dysplasien	n -	-	-	-	1	-	-	1	-	2	-	-	1	14	27	22
	% -	-	-	-	-	-	-	0,1	-	0,1	-	-	-	0,7	0,8	1,7
prox. Aplasien	n -	-	-	-	-	1	-	2	-	11	2	1	6	17	43	34
	% -	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,1	0,1	-	0,3	0,8	1,3	2,6
dist. Aplasien	n -	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2	5	13
	% -	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	1,0
totale Aplasien	n -	-	1	-	1	1	1	-	-	2	-	-	-	-	2	1
	% -	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,1	-	-	-	-	0,1	0,1
stark betroffen	n -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	16	32	19
	% -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,8	1,0	1,5

Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelbogenmißbildungen nach einmaliger Applikation von FCdR 1. p.

Stamm C57Bl/6 Tag VIII									Stamm C57Bl/10 Tag IX								
	KoS phys	Dosierung (mg/kg)							KoS phys	Dosierung (mg/kg)							
		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0
phys. Tiere	111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46	4
SAL																	
Neubildungen	n	8	9	24	49	52	60	73	2	15	66	23	92	275	469	303	31
	%	-	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	1,0	-	0,1	-	0,1	0,6	2,1	2,2	3,7	4,0
Neoplasien	n	-	-	-	3	1	1	-	-	-	5	-	5	14	16	12	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,0
Hyperplasien	n	-	-	1	-	1	2	4	-	4	2	3	12	31	183	108	14
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	0,1	0,2	0,9	1,3	1,0
Adenomen	n	-	6	1	2	1	4	3	-	5	1	-	4	12	23	16	2
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,2	0,0
Metastasen	n	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	8	5	4	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-
Nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERL																	
Neubildungen	n	-	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-	2	13	55	42	1
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	0,0
Neoplasien	n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperplasien	n	-	-	-	4	1	5	3	-	-	1	-	3	13	43	25	3
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,0
Adenomen	n	1	8	1	8	7	16	14	-	7	8	-	11	48	56	35	4
	%	-	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,2	-	0,1	0,1	-	0,1	0,4	0,3	0,4	0,0
Metastasen	n	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	6	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IX																	
Neubildungen	n	4	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	6	17	41	54	4
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,7	0,0
Neoplasien	n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	7	5	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,0
Hyperplasien	n	-	-	2	2	5	7	4	-	-	1	-	11	50	147	107	1
	%	-	-	-	-	-	0,1	0,1	-	-	-	-	0,1	0,4	0,7	1,3	1,0
Adenomen	n	-	8	4	10	7	15	11	-	8	5	-	10	55	65	56	8
	%	-	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,2	-	0,1	-	-	0,1	0,4	0,3	0,7	1,1
Metastasen	n	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NE DER WIRBELBILDUNGEN																	
Neubildungen	n	18	12	30	27	34	48	54	-	19	19	7	74	227	517	350	4
	%	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,6	0,7	-	0,1	0,1	-	0,5	1,7	2,4	4,2	5,9
Neoplasien	n	13	22	51	48	76	71	81	2	20	12	21	83	310	601	417	4
	%	0,1	0,2	0,4	0,3	0,6	0,9	1,0	-	0,2	0,1	0,1	0,5	2,3	2,8	5,0	5,7

Stamm C57Bl/6									Tag VIII									Stamm C57Bl/10									Tag IX								
Seg- ment		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)							KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)																								
			0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0																	
Tiere:		111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46	42																	
1	n	-	2	7	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-																	
	%	-	1,2	4,4	-	-	0,7	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-																	
2	n	1	6	4	8	12	15	7	10	-	4	-	2	6	13	27	36	34																	
	%	0,5	3,7	2,5	5,1	7,8	10,3	8,3	10,9	-	2,8	-	1,1	3,6	8,8	11,4	39,1	40,5																	
3	n	2	5	6	9	15	19	11	16	-	3	1	2	7	17	35	36	41																	
	%	0,9	3,1	3,8	5,7	9,7	13,0	13,1	17,4	-	2,1	0,6	1,1	4,2	11,5	14,8	39,1	48,8																	
4	n	1	2	6	4	5	14	7	13	-	2	2	1	4	8	25	13	21																	
	%	0,5	1,2	3,8	2,5	3,2	9,6	8,3	14,1	-	1,4	1,3	0,5	2,4	5,4	10,6	14,1	25,0																	
5	n	-	2	5	-	7	14	6	11	-	1	1	-	1	5	15	9	13																	
	%	-	1,2	3,2	-	4,5	9,6	7,1	12,0	-	0,7	0,6	-	0,6	3,4	6,4	9,8	15,5																	
6	n	-	3	4	2	8	8	4	5	-	-	-	-	1	11	9	9	10																	
	%	-	1,9	2,5	1,3	5,2	5,5	4,8	5,4	-	-	-	-	0,6	7,4	3,8	9,8	11,9																	
7	n	-	5	2	4	5	4	3	3	-	-	-	-	1	10	8	10	7																	
	%	-	3,1	1,3	2,5	3,2	2,7	3,6	3,3	-	-	-	-	0,6	6,8	3,4	10,9	8,3																	
8	n	-	-	1	2	2	4	3	4	-	-	-	-	-	4	3	5	3																	
	%	-	-	0,6	1,3	1,3	2,7	3,6	4,3	-	-	-	-	-	2,7	1,3	5,4	3,6																	
9	n	-	-	1	-	2	1	1	2	-	-	-	-	2	2	7	22	2																	
	%	-	-	0,6	-	1,3	0,7	1,2	2,2	-	-	-	-	1,2	1,4	3,0	2,2	2,4																	
10	n	-	-	-	-	1	-	1	1	-	-	1	-	2	7	7	4	3																	
	%	-	-	-	-	0,6	-	1,2	1,1	-	-	0,6	-	1,2	4,7	3,0	4,3	3,6																	
11	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	1	8	5	5	9																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	1,3	-	0,6	5,4	2,1	5,4	10,7																	
12	n	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	1	1	5	12	5	5	13																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-	0,7	0,6	0,5	3,0	8,1	3,1	5,4	15,5																	
13	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	1	7	19	12	14	19																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,1	-	0,7	0,6	0,5	4,2	12,8	5,1	15,2	22,6																	
14	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	5	22	20	25	25																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,3	-	3,0	14,9	8,5	27,2	29,8																	
15	n	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	6	23	32	27	31																	
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	1,1	-	-	1,3	0,5	3,6	15,5	13,6	29,3	36,9																	
16	n	-	2	-	-	-	-	1	1	-	-	1	2	3	24	60	27	32																	
	%	-	1,2	-	-	-	-	1,2	1,1	-	-	0,6	1,1	1,8	16,2	25,4	29,3	38,1																	
17	n	-	3	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	4	23	75	34	32																	
	%	-	1,9	-	-	-	-	-	2,2	-	-	-	0,5	2,4	15,5	31,8	37,0	38,1																	
18	n	-	4	-	-	1	1	1	3	-	2	-	-	3	22	59	34	39																	
	%	-	2,5	-	-	0,6	0,7	1,2	3,3	-	1,4	-	-	1,8	14,9	25,0	37,0	46,4																	
19	n	-	4	-	-	2	2	2	2	-	2	1	-	1	20	42	31	36																	
	%	-	2,5	-	-	1,3	1,4	2,4	2,2	-	1,4	0,6	-	0,6	13,5	17,8	33,7	42,9																	
20	n	-	1	-	-	1	1	1	1	-	-	1	-	2	11	36	37	28																	
	%	-	0,6	-	-	0,6	0,7	1,2	1,1	-	-	0,6	-	1,2	7,4	15,3	40,2	33,3																	
21	n	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	6	31	30	21																	
	%	-	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	1,2	4,1	13,1	32,6	25,0																	
22	n	-	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	1	6	24	15	20																	
	%	-	1,2	-	-	-	0,7	-	-	-	-	0,6	-	0,6	4,1	10,2	16,3	23,8																	
23	n	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	-	-	2	20	6	13																	
	%	-	-	-	-	0,6	0,7	-	-	-	0,7	-	-	-	1,4	8,5	6,5	17,9																	
24	n	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	3	11	4	11																	
	%	-	-	-	-	0,6	-	-	-	-	0,7	-	-	-	2,0	4,7	4,3	13,1																	
25	n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	3	6	4	11																	
	%	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-	-	2,0	2,5	4,3	13,1																	
26	n	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	0,6	-	-	-	1,1	-	-	-	-	-	-	-	-	9,8																	
27	n	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	6																	
	%	-	-	-	0,6	-	-	1,2	-	0,6	-	-	-	-	-	0,4	-	7,3																	
28	n	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	1	4																	
	%	-	-	-	-	-	-	1,2	-	0,6	-	-	-	-	-	0,4	1,1	4,8																	
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	

Segmentale Verteilung und Frequenz von DYSPLASIEN der WIRBELKÖRPER nach einmaliger Applikation von FCdR i. p.

		Stamm C57Bl/6							Tag VIII		Stamm C57Bl/10							Tag IX	
Segment		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)							KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)								
			0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0	
Tiere:		111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46	42	
1	n	-	4	2	2	4	8	4	8	-	-	-	-	-	-	4	8	2	
	%	-	2,5	1,3	1,3	2,6	5,5	4,8	8,7	-	-	-	-	-	-	1,7	2,7	2,4	
2	n	-	-	-	2	2	2	6	2	-	-	-	-	4	4	2	8		
	%	-	-	-	1,3	1,3	1,4	7,1	2,2	-	-	-	-	2,7	1,7	2	9,5		
3	n	2	8	12	6	4	6	16	6	-	2	4	-	4	28	16	8		
	%	0,9	4,9	7,6	3,8	2,6	4,1	19,0	6,5	-	1,4	2,5	-	2,4	18,9	6,8	8,7	4,8	
4	n	4	12	6	4	8	10	20	8	2	4	2	-	12	26	20	24	12	
	%	1,8	7,4	3,8	2,5	5,2	6,8	23,8	8,7	1,1	2,8	1,3	-	7,1	17,6	8,5	26,1	14,3	
5	n	-	8	4	4	4	14	16	14	2	-	2	-	14	16	18	18	18	
	%	-	4,9	2,5	2,5	2,6	9,6	19,0	15,2	1,1	-	1,3	-	8,3	10,8	7,6	19,6	21,4	
6	n	-	12	2	4	8	8	10	18	-	-	2	2	8	14	24	20	16	
	%	-	7,4	1,3	2,5	5,2	5,5	11,9	19,6	-	-	1,3	1,1	4,8	9,5	10,2	21,7	19,0	
7	n	-	6	2	2	6	6	6	6	-	-	-	-	-	6	10	14	10	
	%	-	3,7	1,3	1,3	3,9	4,1	7,1	6,5	-	-	-	-	-	4,1	4,2	15,2	11,9	
8	n	-	2	-	2	4	2	2	-	-	-	-	-	2	4	12	4	6	
	%	-	1,2	-	1,3	2,6	1,4	2,4	-	-	-	-	-	1,2	2,7	5,1	4,3	7,1	
9	n	-	-	-	-	2	2	8	2	-	-	-	-	4	8	8	6	4	
	%	-	-	-	-	1,3	1,4	9,5	2,2	-	-	-	-	2,4	5,4	3,4	5,5	4,8	
10	n	-	-	2	2	4	6	4	8	-	-	2	-	6	14	20	8	14	
	%	-	-	1,3	1,3	2,6	4,1	4,8	8,7	-	-	1,3	-	3,6	9,5	8,5	8,7	16,7	
11	n	-	-	4	4	2	12	6	6	-	-	2	-	6	14	24	14	12	
	%	-	-	2,5	2,5	1,3	8,2	7,1	6,5	-	-	1,3	-	3,6	9,5	10,2	15,2	14,3	
12	n	-	2	4	4	4	2	4	4	-	-	2	-	12	24	48	32	22	
	%	-	1,2	2,5	2,5	2,6	1,4	4,8	4,3	-	-	1,3	-	7,1	16,2	20,3	34,8	26,2	
13	n	-	-	-	8	2	2	6	4	-	2	-	6	18	18	42	30	28	
	%	-	-	-	5,1	1,3	1,4	7,1	4,3	-	1,4	-	3,2	10,7	12,2	17,8	32,6	33,3	
14	n	-	2	4	-	4	4	4	-	-	2	2	6	18	26	54	16	20	
	%	-	1,2	2,5	-	2,6	2,7	4,8	-	-	1,4	1,3	3,2	10,7	17,6	22,9	17,4	23,8	
15	n	-	4	2	-	2	4	8	6	-	-	-	4	10	18	70	30	12	
	%	-	2,5	1,3	-	1,3	2,7	9,5	6,5	-	-	-	2,2	6,0	12,2	29,7	32,6	14,3	
16	n	-	6	2	2	-	4	4	4	-	-	2	6	14	20	46	30	14	
	%	-	3,7	1,3	1,3	-	2,7	4,8	4,3	-	-	1,3	3,2	8,3	13,5	19,5	32,6	16,7	
17	n	2	2	2	-	4	6	14	4	-	2	2	6	10	28	36	20	20	
	%	0,9	1,2	1,3	-	2,6	4,1	16,6	4,3	-	1,4	1,3	3,2	6,0	18,9	16,1	21,7	15,8	
18	n	-	-	2	-	4	-	2	-	-	-	-	2	4	22	48	12	8	
	%	-	-	1,3	-	2,6	-	2,4	-	-	-	-	1,1	2,4	14,9	20,3	13,0	9,5	
19	n	-	-	2	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	10	32	10	8	
	%	-	-	1,3	-	1,3	1,4	-	-	-	-	-	-	-	6,8	13,6	10,9	9,5	
20	n	-	2	-	-	-	-	2	2	-	6	-	-	-	4	24	6	8	
	%	-	1,2	-	-	-	-	2,4	2,2	-	4,2	-	-	-	2,7	10,2	6,8	9,5	
21	n	-	-	-	-	-	2	-	2	-	2	2	-	-	4	12	8	8	
	%	-	-	-	-	-	1,4	-	2,2	-	1,4	1,3	-	-	2,7	5,1	6,8	9,5	
22	n	-	-	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	6	14	12	4	
	%	-	-	1,3	-	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	4,1	5,9	10,0	4,8	
23	n	-	2	2	-	2	-	4	2	-	2	-	-	-	6	8	12	6	
	%	-	1,2	1,3	-	1,3	-	4,8	2,2	-	1,4	-	-	-	4,1	3,4	10,0	7,1	
24	n	-	2	2	-	-	-	4	-	-	-	2	-	-	-	8	8	4	
	%	-	1,2	1,3	-	-	-	4,8	-	-	-	1,3	-	-	-	3,4	7	4,8	
25	n	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	4	4	-	
	%	-	-	-	-	1,3	-	-	-	-	1,4	-	-	-	-	1,7	4,3	-	
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tab. 10 c

Segmentale Verteilung und Frequenz von SPALTBILDUNGEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von FCDr i. p.

Stamm C57Bl/6									Tag VIII									Stamm C57Bl/10									Tag IX								
Seg- ment		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)							KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)																								
			0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0																	
Tiere:		111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46	46																	
1	n	-	4	2	2	3	4	-	3	-	1	1	1	1	2	13	3	1																	
	%	-	4,9	2,5	2,5	3,9	5,5	-	6,5	-	1,4	1,3	1,1	1,2	2,7	11,0	6,5	11,0																	
2	n	-	-	-	2	-	2	4	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-																	
	%	-	-	-	2,5	-	2,7	9,5	-	-	-	-	-	-	-	0,8	-	-																	
3	n	1	1	2	2	5	4	4	3	-	1	-	3	2	1	4	2	-																	
	%	0,9	1,2	2,5	2,5	6,5	5,5	9,5	6,5	-	1,4	-	3,2	2,4	1,4	3,4	4,3	4,8																	
4	n	-	-	2	1	-	5	2	2	-	1	1	1	3	2	8	6	2																	
	%	-	-	2,5	1,3	-	6,8	4,2	4,3	-	1,4	1,3	1,1	3,6	2,7	6,8	13,0	4,8																	
5	n	-	-	-	-	1	6	1	4	-	-	-	-	-	2	3	4	2																	
	%	-	-	-	-	1,3	8,2	2,4	8,7	-	-	-	-	-	2,7	2,5	8,7	4,8																	
6	n	-	-	-	-	2	2	1	1	-	-	-	-	1	1	1	2	-																	
	%	-	-	-	-	2,6	2,7	2,4	2,2	-	-	-	-	1,2	1,4	0,8	4,3	-																	
7	n	-	3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	2	1	-																	
	%	-	3,1	-	-	-	-	-	2,2	-	-	-	-	-	2,7	1,7	2,2	-																	
8	n	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-																	
	%	-	-	-	-	-	1,4	-	2,2	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-																	
9	n	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	1,3	-	-	-	-	2,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
10	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-	-	1,3	-	1,2	1,4	-	-	-																	
11	n	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-																	
	%	-	-	-	-	-	1,4	-	-	-	-	-	-	-	2,7	-	4,3	-																	
12	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	1,4	0,8	-	2,4																	
13	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	5	4	2	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-	1,4	-	-	-	6,8	3,4	4,3	-																	
14	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	3	3	4	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-	-	-	-	3,6	4,1	2,5	8,7	-																	
15	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	4	5	4	3																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	2,5	-	-	4	5	4	3																	
16	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	5	8	4	4																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	2,4	6,8	6,8	8,7	9,5																	
17	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	7	7	4																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,1	5,9	15,2	9,5																	
18	n	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	5	7	6																	
	%	-	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,4	4,2	15,2	14,3																	
19	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	1	3	7	2																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	1,3	-	-	1,4	2,5	15,2	4,8																	
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	1	1																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,7	2,5	2,2	2,4																	
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	6	1	3																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	5,1	2,2	7,1																	
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	1	3																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,7	0,8	2,2	7,1																	
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	1																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,4	-	2,4																	
24	n	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1																	
	%	-	-	-	-	1,3	-	-	-	-	1,4	-	-	-	-	-	-	2,4																	
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	2,2	-																	
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																	

Segmentale Verteilung und Frequenz von BLOCKBILDUNGEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von FCdR i. p.

		Stamm C57Bl/6								Tag VIII		Stamm C57Bl/10								Tag IX	
Seg- ment		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)							KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)										
			0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0			
Tiere:		111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46	42			
1	n	-	-	2	4	2	2	9	1	-	-	-	-	-	1	1	1	1			
	%	-	-	0,4	0,8	0,4	0,5	3,6	0,4	-	-	-	-	-	0,2	0,1	0,4	0,4			
2	n	1		3	10	3	6	19	4						4	4	2	4			
	%	0,2		0,6	2,1	0,6	1,4	7,5	1,4						0,9	0,6	0,7	1,6			
3	n	2	1	1	10	3	10	15	11	-	2	-	1	8	13	17	7	1			
	%	0,3	0,2	0,2	2,1	0,6	2,3	6,0	4,0	-	0,5	-	0,2	1,6	2,9	2,4	2,5	4,4			
4	n	4	3	3	11	6	8	9	13	1	3	-	1	11	21	30	17	18			
	%	0,6	0,6	0,6	2,3	1,3	1,8	3,6	4,7	0,2	0,7	-	0,2	2,2	4,7	4,2	6,2	7,1			
5	n	4	3	4	9	10	11	12	13	1	3	-	4	7	24	39	18	18			
	%	0,6	0,6	0,8	1,9	2,2	2,5	4,8	4,7	0,2	0,7	-	0,7	1,4	5,4	5,5	6,5	7,1			
6	n	1	1	2	4	11	9	5	12	-	2	-	4	5	18	37	13	15			
	%	0,2	0,2	0,4	0,8	2,4	2,1	2,0	4,3	-	0,5	-	0,7	1,0	4,1	5,2	4,7	6,0			
7	n	-	1	2	1	6	5	1	9	-	1	-	2	1	15	24	10	15			
	%	-	0,2	0,4	0,2	1,3	1,1	0,4	3,3	-	0,2	-	0,4	0,2	3,4	3,4	3,6	6,0			
8	n	-	-	4	-	3	3	1	6	-	2	-	3	8	18	20	14	18			
	%	-	-	0,8	-	0,6	0,7	0,4	2,2	-	0,5	-	0,5	1,6	4,1	2,8	5,1	7,1			
9	n	-	-	1	-	2	1	1	4	-	1	-	2	10	24	28	17	21			
	%	-	-	0,2	-	0,4	0,2	0,4	1,4	-	0,2	-	0,4	1,0	5,4	4,0	6,2	8,3			
10	n	-	-	-	-	1	1	1	1	-	1	3	-	3	26	29	22	18			
	%	-	-	-	-	0,2	0,2	0,4	0,4	-	0,2	0,6	-	0,6	5,9	4,1	8,0	7,1			
11	n	-	-	-	1	2	2	-	3	-	-	3	-	7	26	34	25	25			
	%	-	-	-	0,2	0,4	0,5	-	1,1	-	-	0,6	-	1,4	5,9	4,8	9,1	9,9			
12	n	-	-	1	1	2	2	-	3	-	-	-	2	8	18	40	32	24			
	%	-	-	0,2	0,2	0,4	0,5	-	1,1	-	-	-	0,4	1,6	4,1	5,6	11,6	9,5			
13	n	-	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-	2	6	20	37	44	36			
	%	-	-	0,2	-	0,2	-	0,4	-	-	-	-	0,4	1,2	4,5	5,2	15,9	14,3			
14	n	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	8	24	38	35	33			
	%	-	-	-	-	-	-	0,4	0,4	-	-	-	-	1,6	5,4	5,4	12,7	13,1			
15	n	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	9	18	24	17	27			
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	1,8	4,1	3,4	6,2	10,7			
16	n	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	1	5	13	26	12	18			
	%	-	-	-	-	-	-	0,4	0,7	-	-	-	0,2	1,0	2,9	3,7	4,3	7,1			
17	n	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	1	1	5	47	18	11			
	%	-	-	-	-	-	-	0,4	0,7	-	-	-	0,2	0,2	1,1	6,6	6,5	4,4			
18	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2	7	54	22	9			
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	-	0,2	-	0,4	1,6	7,6	8,0	3,6			
19	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	7	19	15	17			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,2	1,6	2,7	5,4	6,7			
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	9	21	15	15			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	1,3	7,6	4,8	4,8			
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	20	6	6			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,6	7,2	2,4	2,4			
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	10	2	2			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	3,6	0,8	0,8			
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	2	2			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	1,1	0,8	0,8			
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	3			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,2	1,2			
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	1			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	0,4	0,4			
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,4	0,4			
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,4			
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

Segmentale Verteilung und Frequenz von HYPOPLASIEEN der WIRBELBOGEN nach einmaliger Applikation von FCDr i. p.

Tag IX

Segmentale Verteilung und Frequenz von APLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von FCDr i. p.

		Stamm C57Bl/6							Tag VIII		Stamm C57Bl/10							Tag IX	
Seg- ment		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)							KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)								
			0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0		0,312	0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0	
Tiere:		111	81	79	79	77	73	42	46	89	71	79	93	84	74	118	46	42	
1	n	-	-	-	8	1	9	13	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	1,7	0,2	2,1	5,2	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	n	-	-	-	6	1	5	5	-	-	-	-	-	-	4	-	1	-	
	%	-	-	-	1,3	0,2	1,1	2,0	-	-	-	-	-	-	0,9	-	0,4	-	
3	n	-	2	-	2	7	2	3	6	-	-	-	-	4	16	1	1	-	
	%	-	0,4	-	0,4	1,5	0,5	1,2	2,2	-	-	-	-	0,8	3,6	0,2	0,4	-	
4	n	1	3	4	1	-	5	3	1	-	-	-	-	4	7	7	1	1	
	%	0,2	0,6	0,8	0,2	-	1,1	1,2	0,4	-	-	-	-	0,8	1,6	1,0	0,4	0,4	
5	n	-	8	-	3	2	2	-	3	-	-	-	-	-	-	9	2	2	
	%	-	1,6	-	0,6	0,4	0,5	-	1,1	-	-	-	-	-	-	1,3	0,7	0,8	
6	n	-	6	-	-	-	5	-	2	-	-	-	-	-	5	2	5	4	
	%	-	1,2	-	-	-	1,1	-	0,7	-	-	-	-	-	1,1	0,3	1,8	1,6	
7	n	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	1	4	2	-	
	%	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	0,2	-	-	0,2	0,6	0,7	-	
8	n	-	-	-	-	3	-	-	-	2	-	-	-	-	2	2	3	-	
	%	-	-	-	-	0,7	-	-	-	0,5	-	-	-	-	0,5	0,3	1,1	-	
9	n	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	1	
	%	-	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	0,7	0,4	
10	n	-	-	-	2	2	2	-	-	-	-	1	-	3	5	7	2	1	
	%	-	-	-	0,4	0,5	0,8	-	-	-	-	0,2	-	0,6	1,1	1,0	0,7	0,4	
11	n	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	4	-	-	8	5	-	1	
	%	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	0,8	-	-	1,8	0,7	-	0,4	
12	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	12	8	2	3	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,8	-	-	2,7	1,1	0,7	1,2	
13	n	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	12	8	12	17	
	%	-	0,6	0,4	-	-	-	-	-	-	-	0,4	-	0,4	2,7	1,1	4,3	6,7	
14	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	5	14	9	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	0,5	0,7	5,1	3,6	
15	n	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-	3	17	18	4	17	
	%	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	0,4	-	0,6	3,8	2,5	1,4	6,7	
16	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	10	24	4	18	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	2,3	3,4	1,4	7,1	
17	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	10	17	20	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,2	1,4	6,2	7,9	
18	n	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	6	9	17	27	
	%	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-	1,4	1,3	6,2	10,7	
19	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	3	16	5	15	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	-	-	-	0,7	2,3	1,8	6,0	
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	9	9	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	3,3	3,6	
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	3	4	1	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	-	-	-	-	0,4	1,4	0,4	
22	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	4	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-	-	1,6	
23	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	7	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	2,8	
24	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	2	-	1	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	0,3	-	0,4	
25	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
26	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
27	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger Applikation von PCdR i. p.

		Stamm C57Bl/10						Tag XI	Stamm GHFm						Tag IX
		KoS phys	Dosierung (mg/kg)						KoS phys	Dosierung (mg/kg)					
			0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5	
Analysierte Tiere		106	76	64	78	69	77	67	101	89	105	92	135	101	
WIRBELKÖRPER															
Blockbildungen	n	30	2	2	2	4	40	715	2	13	92	51	1537	150	
	%	0,5	-	0,1	-	0,1	0,9	17,8	-	0,2	1,5	0,9	19,0	25,0	
Dysplasien	n	8	-	10	-	2	14	118	14	22	50	36	588	18	
	%	0,1	-	0,3	-	-	0,3	2,9	0,2	0,4	0,8	0,7	7,2	3,0	
Hypoplasien	n	2	-	-	-	2	2	-	-	2	14	4	34	4	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	0,4	0,0	
Aplasien	n	-	-	1	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Spaltbildungen	n	4	-	-	-	1	-	8	-	-	2	3	206	29	
	%	0,1	-	-	-	-	-	0,4	-	-	0,1	0,1	5,1	10,0	
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	4	-	14	-	-	646	124	
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	0,3	-	-	8,0	21,0	
WIRBELBOGEN															
Blockbildungen	n	28	-	-	6	8	8	206	-	-	14	9	372	88	
	%	0,1	-	-	-	0,1	0,1	1,7	-	-	0,1	0,1	1,5	5,1	
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-	1	15	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	
Hypoplasien	n	3	-	-	-	-	1	38	-	2	11	3	57	282	
	%	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	0,1	-	0,2	1,6	
Aplasien	n	5	-	3	-	-	-	27	-	2	5	3	17	78	
	%	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	0,1	0,4	
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	7	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	
RIPPEN															
Fusionen	n	2	-	-	-	-	-	-	-	-	18	8	228	429	
	%	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,3	6,0	15,8	
synostotische Brückenbildung	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	161	229	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	4,3	8,4	
Dysplasien	n	1	-	-	-	-	4	51	-	-	-	-	12	3	
	%	-	-	-	-	-	0,2	2,7	-	-	-	-	0,3	0,1	
prox. Aplasien	n	2	-	-	-	-	-	1	-	-	4	-	7	6	
	%	0,1	-	-	-	-	-	0,1	-	-	0,1	-	0,2	0,2	
dist. Aplasien	n	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	11	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,4	
totale Aplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	13	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	
mehrfach betroffen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	61	86	
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6	3,2	

Tab. 12

Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelbogenmißbildungen nach einmaliger Applikation von FCdR i. p.

Stamm C57Bl/10									Tag XI		Stamm GHFfm					Tag IX	
		KoS phys	Dosierung (mg/kg)						KoS phys	Dosierung (mg/kg)							
			0,625	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5			
Analysierte Tiere		106	76	64	78	69	77	67	101	89	105	92	135	97			
DORSAL																	
Blockbildungen	n	26	-	-	6	8	8	194	-	-	14	5	345	722			
	%	-	-	-	-	0,1	0,1	1,6	-	-	0,7	-	1,4	4,1			
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	9			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1			
Hypoplasien	n	-	-	-	-	-	1	9	-	-	3	1	19	135			
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	0,1	0,8			
Aplasien	n	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1	7	22			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1			
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	7			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
LATERAL																	
Blockbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	20	145			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,8			
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	6			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Hypoplasien	n	-	-	-	-	-	-	12	-	1	-	-	5	22			
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1			
Aplasien	n	2	-	1	-	-	-	10	-	1	2	1	4	21			
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1			
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
RADIX																	
Blockbildungen	n	2	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	7	20			
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,1			
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Hypoplasien	n	3	-	-	-	-	-	17	-	1	8	2	33	125			
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	0,1	0,7			
Aplasien	n	2	-	1	-	-	-	17	-	1	2	1	6	35			
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	0,2			
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-			
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
SUMME DER MIßBILDUNGEN																	
linke Wirbelbogen	n	-	-	-	4	3	135	-	-	2	22	8	264	630			
	%	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	0,1	-	1,1	3,8			
rechte Wirbelbogen	n	-	3	6	4	6	136	-	-	2	14	7	258	640			
	%	-	-	-	-	-	1,1	-	-	-	0,1	-	1,1	3,7			

Tab. 13

Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Achsenskelettmißbildungen nach einmaliger
Applikation von Röntgenstrahlen

Stamm C57Bl/6 Tag VIII

		KoS	D o s i e r u n g				
			7r	15r	30r	65r	130r
Analysierte Tiere		137	86	105	111	113	48
WIRBELKÖRPER							
Blockbildungen	n	18	10	16	6	55	498
	%	0,2	0,2	0,3	0,1	0,9	17,3
Dysplasien	n	16	20	46	46	280	400
	%	0,2	0,4	0,7	0,7	4,1	13,9
Hypoplasien	n	2	4	2	-	10	10
	%	-	0,1	-	-	0,1	0,3
Aplasien	n	-	-	-	-	1	3
	%	-	-	-	-	-	0,1
Spaltbildungen	n	-	5	5	5	29	110
	%	-	0,2	0,2	0,2	0,9	7,6
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	10	132
	%	-	-	-	-	0,1	4,6
WIRBELBOGEN							
Blockbildungen	n	16	6	20	19	107	309
	%	0,1	-	0,1	0,1	0,5	3,6
Dysplasien	n	-	-	-	-	6	2
	%	-	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	2	-	-	2	4	90
	%	-	-	-	-	-	1,0
Aplasien	n	1	2	2	1	9	148
	%	-	-	-	-	-	1,7
Spaltbildungen	n	1	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
Rippen							
Fusionen	n	-	-	-	-	-	15
	%	-	-	-	-	-	1,1
synostotische Brückenbildung	n	2	1	-	-	-	4
	%	0,1	-	-	-	-	0,3
Dysplasien	n	3	-	-	-	-	14
	%	0,1	-	-	-	-	1,0
prox. Aplasien	n	-	-	-	-	-	10
	%	-	-	-	-	-	0,7
dist. Aplasien	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
totale Aplasien	n	-	2	-	-	-	5
	%	-	-	-	-	-	0,4
mehrfach betroffen	n	1	-	-	-	-	7
	%	-	-	-	-	-	0,5

Tab. 14

Dosis-Wirkungsbeziehungen bei Wirbelbogenmißbildungen nach einmaliger
Applikation von Röntgenstrahlen

Stamm C57B1/6 Tag VIII

		KoS	D o s i e r u n g				
			7r	15r	30r	65r	130r
Analysierte Tiere		137	86	105	111	113	48
DORSAL							
Blockbildungen	n	10	6	20	19	105	252
	%		-	0,1	0,1	0,5	2,9
Dysplasien	n	-	-	-	-	6	1
	%	-	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
Aplasien	n	-	-	-	-	-	18
	%	-	-	-	-	-	0,2
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
LATERAL							
Blockbildungen	n	6	-	-	-	2	14
	%	-	-	-	-	-	0,2
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	-	-	-	1	2	36
	%	-	-	-	-	-	0,4
Aplasien	n	-	1	1	1	4	68
	%	-	-	-	-	-	0,8
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
RADIX							
Blockbildungen	n	-	-	-	-	-	43
	%	-	-	-	-	-	0,5
Dysplasien	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
Hypoplasien	n	-	-	-	1	2	54
	%	-	-	-	-	-	0,6
Aplasien	n	-	1	1	-	5	62
	%	-	-	-	-	-	0,7
Spaltbildungen	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
nicht analysierbar	n	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-
SUMME DER MIßBILDUNGEN							
linke Wirbelbogen	n		2	4	10	46	234
	%		-	-	0,1	0,2	2,7
rechte Wirbelbogen	n		6	18	12	80	316
	%		-	0,1	0,1	0,4	3,7

Segmentale Verteilung und Frequenz von BLOCKBILDUNGEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von FCdR i. p. bzw. Röntgenstrahlen

C57Bl/10 Tag XI FCdR i. p.					Stamm GHFfm Tag IX FCdR i. p.					Stamm C57Bl/6 Tag VIII Röntgenstrahlen					
Seg- ment	KoS phys	mg/kg KG		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)					KoS	Dosierung				
		10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5		7r	15r	30r	65r	130r
Tiere:	106	77	67	101	89	105	92	135	97	137	86	105	111	113	48
1	n	-	-	4	-	-	-	6	7	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	3,0	-	-	-	2,2	3,6	-	-	-	-	-	2,1
2	n	2	6	115	-	1	-	6	29	1	-	4	1	7	46
	%	1,0	3,9	85,8	-	0,5	-	2,2	14,9	0,4	-	1,9	0,5	3,1	47,9
3	n	2	6	114	-	1	1	8	30	1	2	5	3	17	73
	%	1,0	3,9	85,1	-	0,5	0,5	3,0	15,5	0,4	1,2	2,4	1,4	7,5	76,0
4	n	2	-	60	1	2	3	6	19	31	1	3	1	2	16
	%	1,0	-	44,8	0,5	1,1	1,4	3,3	7,0	16,0	0,4	1,7	0,5	0,9	7,1
5	n	2	-	45	1	2	5	6	29	40	1	1	-	-	5
	%	1,0	-	33,6	0,5	1,1	2,4	3,3	10,7	20,6	0,4	0,6	-	-	2,2
6	n	-	1	17	-	-	3	4	33	48	1	-	-	-	3
	%	-	0,6	12,7	-	-	1,4	2,2	12,2	24,7	0,4	-	-	-	1,3
7	n	2	1	7	-	-	2	3	34	50	1	-	-	-	3
	%	1,0	0,6	5,2	-	-	1,0	1,6	12,6	25,8	0,4	-	-	-	1,3
8	n	2	-	2	-	-	3	-	21	43	1	1	-	-	-
	%	1,0	-	1,5	-	-	1,4	-	7,8	22,2	0,4	0,6	-	-	-
9	n	-	-	1	-	-	3	-	11	36	1	1	-	-	-
	%	-	-	0,7	-	-	1,4	-	4,1	18,6	0,4	0,6	-	-	-
10	n	-	-	-	-	-	2	-	21	48	1	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	1,0	-	7,8	24,7	0,4	-	-	-	0,4
11	n	-	-	-	-	-	2	-	32	59	1	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	1,0	-	11,9	30,4	0,4	-	-	-	0,4
12	n	-	-	1	-	-	2	-	46	65	1	-	-	-	-
	%	-	-	0,7	-	-	1,0	-	17,0	33,5	0,4	-	-	-	-
13	n	2	-	6	-	-	2	1	66	74	-	1	-	-	-
	%	1,0	-	4,5	-	-	1,0	0,5	24,4	38,1	-	0,6	-	-	-
14	n	2	1	15	-	-	3	1	86	79	1	1	-	-	-
	%	1,0	0,6	11,2	-	-	1,4	0,5	31,9	40,7	0,4	0,6	-	-	-
15	n	-	2	26	-	-	3	4	95	83	1	-	-	-	-
	%	-	1,3	19,4	-	-	1,4	2,2	35,2	42,8	0,4	-	-	-	-
16	n	1	4	36	-	-	3	4	114	84	1	-	1	-	-
	%	0,5	2,6	26,9	-	-	1,4	2,2	42,2	43,3	0,4	-	0,5	-	-
17	n	2	4	43	-	2	4	5	125	88	1	-	1	-	-
	%	1,0	2,6	32,1	-	1,1	1,9	2,7	46,3	45,4	0,4	-	0,5	-	-
18	n	2	1	36	-	2	6	5	142	85	2	-	-	-	-
	%	1,0	0,6	26,9	-	1,1	2,9	2,7	52,6	43,8	0,7	-	-	-	-
19	n	2	1	20	-	-	6	4	132	81	1	-	-	-	-
	%	1,0	0,6	14,9	-	-	2,9	2,2	48,9	41,8	0,4	-	-	-	-
20	n	2	1	10	-	-	4	2	125	75	-	-	1	-	-
	%	1,0	0,6	7,5	-	-	1,9	1,1	46,3	38,7	-	-	0,5	-	-
21	n	1	-	12	-	-	4	-	91	69	-	-	1	-	-
	%	0,5	-	9,0	-	-	1,9	-	33,7	35,6	-	-	0,5	-	-
22	n	2	-	17	-	-	3	-	75	61	-	-	-	-	-
	%	1,0	-	12,7	-	-	1,4	-	27,8	31,4	-	-	-	-	-
23	n	2	-	16	-	-	3	-	66	58	-	-	-	-	-
	%	1,0	-	11,9	-	-	1,4	-	24,4	29,9	-	-	-	-	-
24	n	-	-	20	-	-	2	2	53	49	-	-	1	-	-
	%	-	-	14,9	-	-	1,0	1,1	19,6	25,3	-	-	0,5	-	-
25	n	-	-	20	-	2	4	2	28	39	-	-	1	-	-
	%	-	-	14,9	-	1,1	1,9	1,1	10,4	20,1	-	-	0,5	-	-
26	n	-	1	11	-	2	6	1	18	33	-	-	-	-	-
	%	-	0,6	8,2	-	1,1	2,9	0,5	6,7	17,0	-	-	-	-	-
27	n	-	4	30	-	1	7	-	18	25	-	-	-	-	-
	%	-	2,6	22,4	-	0,6	3,3	-	6,7	12,9	-	-	-	-	-
28	n	-	5	25	-	-	5	-	22	24	-	-	-	-	-
	%	-	3,2	18,7	-	-	2,4	-	8,1	12,4	-	-	-	-	-
29	n	-	1	5	-	-	-	-	11	13	-	-	-	-	-
	%	-	0,6	3,7	-	-	-	-	4,1	6,7	-	-	-	-	-
30	n	-	1	1	-	-	-	-	4	5	-	-	-	-	-
	%	-	0,6	0,7	-	-	-	-	1,5	2,6	-	-	-	-	-

Tab. 15 b

Segmentale Verteilung und Frequenz von DYSPLASIEN der WIRBELKÖRPER
nach einmaliger Applikation von FCdR 1. p. bzw. Röntgenstrahlen

C57Bl/10 Tag XI FCdR 1. p.				Stamm GHFfm Tag IX FCdR 1. p.						Stamm C57Bl/6 Tag VIII Röntgenstrahlen					
Seg- ment	KoS phys	mg/kg KG		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)					KoS	Dosierung				
		10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5		7r	15r	30r	65r	130r
Tiere:	106	77	67	101	89	105	92	135	97	137	86	105	111	113	48
1	n	2	-	-	-	-	-	-	6	-	-	2	2	20	26
	%	1,0	-	-	-	-	-	-	3,1	-	-	1,0	0,9	8,8	27,1
2	n	-	-	4	2	2	4	6	6	-	-	-	-	12	6
	%	-	-	2,0	1,1	1,0	2,2	2,2	3,1	-	-	-	-	5,3	6,3
3	n	-	-	4	2	2	4	20	6	-	2	-	6	26	4
	%	-	-	2,0	1,1	1,0	2,2	7,4	3,1	-	1,2	-	2,7	11,5	4,2
4	n	-	2	4	4	4	2	22	8	2	2	4	6	32	8
	%	-	1,5	2,0	2,2	1,9	1,1	8,1	4,1	0,7	1,2	1,9	2,7	14,2	8,3
5	n	-	4	2	6	4	4	16	6	-	-	2	4	30	24
	%	-	3,0	1,0	3,4	1,9	2,2	5,9	3,1	-	-	1,0	1,8	13,3	25,0
6	n	2	2	-	-	6	2	18	10	-	-	2	2	14	22
	%	1,0	1,5	-	-	2,9	1,1	5,9	5,2	-	-	1,0	0,9	6,2	22,9
7	n	-	-	-	-	6	-	14	12	-	-	-	-	6	18
	%	-	-	-	-	2,9	-	5,2	6,2	-	-	-	-	2,7	18,8
8	n	-	-	-	-	-	2	2	8	-	-	-	-	2	10
	%	-	-	-	-	-	1,1	0,7	4,1	-	-	-	-	0,9	10,4
9	n	-	-	-	-	-	2	14	8	-	-	-	2	4	12
	%	-	-	-	-	-	1,1	5,2	4,1	-	-	-	0,9	1,8	12,5
10	n	-	-	-	-	2	-	14	6	-	2	2	2	6	10
	%	-	-	-	-	1,0	-	5,2	3,1	-	1,2	1,0	0,9	2,7	10,4
11	n	-	-	-	-	2	-	12	8	-	-	2	2	12	24
	%	-	-	-	-	1,0	-	4,4	4,1	-	-	1,0	0,9	5,3	25,0
12	n	-	4	-	-	-	-	16	6	-	-	2	-	8	24
	%	-	3,0	-	-	-	-	5,9	3,1	-	-	1,0	-	3,5	25,0
13	n	-	4	-	-	4	2	14	-	2	-	2	4	12	16
	%	-	3,0	-	-	1,9	1,1	5,2	-	0,7	-	1,0	1,8	5,3	16,7
14	n	-	6	-	-	-	-	10	2	-	-	2	4	12	14
	%	-	4,5	-	-	-	-	3,7	1,0	-	-	1,0	1,8	5,3	14,6
15	n	2	2	12	-	-	-	14	2	-	4	4	2	16	20
	%	1,0	1,3	9,0	-	-	-	5,2	1,0	-	2,3	1,9	0,9	7,1	20,8
16	n	-	6	-	-	-	-	12	-	-	6	4	2	20	12
	%	-	4,5	-	-	-	-	4,4	-	-	3,5	1,9	0,9	8,8	12,5
17	n	-	2	2	-	-	2	12	2	2	4	2	-	12	20
	%	-	1,3	1,5	-	-	1,1	4,4	1,0	0,7	2,3	1,0	-	5,3	20,8
18	n	-	4	10	-	-	2	10	-	-	-	2	4	14	12
	%	-	2,6	7,5	-	-	1,1	3,7	-	-	-	1,0	1,8	6,2	12,5
19	n	-	10	-	2	-	2	16	4	-	-	-	2	6	20
	%	-	7,5	-	1,1	-	1,1	5,9	2,1	-	-	-	0,9	2,7	20,8
20	n	-	8	-	2	-	-	16	6	-	-	-	-	4	18
	%	-	6,0	-	1,1	-	-	5,9	3,1	-	-	-	-	1,8	18,8
21	n	-	8	-	2	-	2	40	4	-	-	2	-	2	10
	%	-	6,0	-	1,1	-	1,1	14,8	2,1	-	-	1,0	-	0,9	10,4
22	n	-	4	-	-	-	-	38	12	2	-	2	-	2	16
	%	-	3,0	-	-	-	-	14,1	6,2	0,7	-	1,0	-	0,9	16,7
23	n	-	10	-	-	2	-	34	6	2	-	2	2	2	20
	%	-	7,5	-	-	1,0	-	12,6	3,1	0,7	-	1,0	0,9	0,9	20,8
24	n	2	2	16	-	2	2	42	16	2	-	2	-	-	20
	%	1,0	1,3	11,9	-	1,1	-	15,6	8,2	0,7	-	1,0	-	-	20,8
25	n	-	6	-	-	8	-	54	16	2	-	-	-	4	6
	%	-	4,5	-	-	3,8	-	20,0	8,2	0,7	-	-	-	1,8	6,3
26	n	-	2	-	-	-	-	56	14	2	-	2	-	2	4
	%	-	1,5	-	-	-	-	20,7	7,2	0,7	-	1,0	-	0,9	4,2
27	n	-	-	-	-	-	2	34	12	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	1,1	12,6	6,2	-	-	-	-	-	-
28	n	-	2	-	-	6	2	28	22	-	-	-	-	-	-
	%	-	1,5	-	-	2,9	1,1	10,4	11,3	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	2	-	4	4	-	-	2	-	-	2
	%	-	-	-	-	1,0	-	1,5	2,1	-	-	1,0	-	-	2,1
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	2,1

Segmentale Verteilung und Frequenz von SPALTBILDUNGEN der WIRBELKÖRPER nach einmaliger Applikation von FCDr i. p. bzw. Röntgenstrahlen

C57Bl/10 Tag XI FCdR 1. p.				Stamm GHFfm Tag IX FCdR 1. p.						Stamm C57Bl/6 Tag VIII Röntgenstrahlen						
Seg- ment		KoS phys	mg/kg KG		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)					KoS	Dosierung				
			10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5		7r	15r	30r	65r	130r
Tiere:		106	77	67	101	89	105	92	135	97	137	86	105	111	113	48
1	n	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	4	7
	%	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3	-	1,8	3,5	14,6
2	n	-	-	-	-	-	-	1	-	3	-	1	1	1	3	11
	%	-	-	-	-	-	-	1,1	-	3,1	-	1,2	1,0	0,9	2,7	22,9
3	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	2	10	21
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	2,1	-	-	1,9	1,8	8,8	43,8
4	n	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	1	1	-	7	15
	%	-	-	-	-	-	-	2,2	-	1,0	-	1,2	1,0	-	6,2	31,3
5	n	1	-	1	-	-	1	-	1	2	-	1	-	-	3	10
	%	1,0	-	1,5	-	-	1,0	-	0,7	2,1	-	1,2	-	-	2,7	20,8
6	n	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	1	-	1	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,7	3,1	-	-	1,0	-	0,9	6,3
7	n	-	-	-	-	-	-	-	2	5	-	-	-	-	1	5
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,5	5,2	-	-	-	-	0,9	10,4
8	n	1	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	2
	%	1,0	-	-	-	-	1,0	-	-	2,1	-	-	-	-	-	4,2
9	n	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,7	2,1	-	-	-	-	-	4,2
10	n	-	-	-	-	-	-	-	1	5	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,7	5,2	-	-	-	-	-	6,3
11	n	-	-	-	-	-	-	-	2	8	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,5	8,2	-	-	-	-	-	2,1
12	n	-	-	-	-	-	-	-	3	9	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	2,2	9,3	-	-	-	-	-	6,3
13	n	-	-	-	-	-	-	-	1	13	-	-	-	-	-	5
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,7	13,4	-	-	-	-	-	10,4
14	n	-	-	-	-	-	-	-	6	17	-	-	-	-	-	4
	%	-	-	-	-	-	-	-	4,4	17,5	-	-	-	-	-	8,3
15	n	-	-	-	-	-	-	-	5	19	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	3,7	19,6	-	-	-	-	-	2,1
16	n	-	-	2	-	-	-	-	10	21	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	3,0	-	-	-	-	7,4	21,6	-	-	-	-	-	6,3
17	n	-	-	-	-	-	-	-	11	20	-	-	-	-	-	5
	%	-	-	-	-	-	-	-	8,1	20,6	-	-	-	-	-	10,4
18	n	1	-	-	-	-	-	-	18	22	-	-	-	-	-	1
	%	1,0	-	-	-	-	-	-	13,3	22,7	-	-	-	-	-	2,1
19	n	-	-	-	-	-	-	-	21	26	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	15,6	26,8	-	-	-	-	-	2,1
20	n	-	-	-	-	-	-	-	16	21	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	11,9	21,6	-	-	-	-	-	2,1
21	n	-	-	-	-	-	-	-	19	20	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	-	-	-	-	-	14,1	20,6	-	-	-	-	-	4,2
22	n	-	-	-	-	-	-	-	15	16	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	11,1	16,5	-	-	-	-	-	2,1
23	n	-	-	-	-	-	-	-	21	18	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	15,6	18,6	-	-	-	-	-	-
24	n	-	-	2	-	-	-	-	18	15	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	3,0	-	-	-	-	13,3	15,5	-	-	-	-	-	2,1
25	n	-	-	1	-	-	-	-	14	13	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	1,5	-	-	-	-	10,4	13,4	-	-	-	-	-	4,2
26	n	-	-	-	-	-	-	-	13	8	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	9,6	8,2	-	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	7	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	5,2	1,0	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 15 d

Segmentale Verteilung und Frequenz von BLOCKBILDUNGEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von FCdR i. p. bzw. Röntgenstrahlen

C57Bl/10 Tag XI FCdR i. p.				Stamm GHFfm Tag IX FCdR i. p.						Stamm C57Bl/6 Tag VIII Röntgenstrahlen						
Seg- ment	KoS phys	mg/kg KG		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)					KoS	Dosierung					
		10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5		7r	15r	30r	65r	130r	
Tiere:		106	77	67	101	89	105	92	135	97	137	86	105	111	113	48
1	n	-	-	4	-	-	3	-	107	116	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	1,0	-	-	0,5	-	11,6	19,9	-	-	-	-	-	-
2	n	1	-	31	-	-	3	-	104	162	-	-	2	2	4	1
	%	0,2	-	7,7	-	-	0,5	-	11,4	27,8	-	-	0,3	0,3	0,6	0,3
3	n	2	-	35	-	-	-	1	8	87	-	1	3	2	26	32
	%	0,3	-	8,7	-	-	-	0,2	0,9	14,9	-	0,2	0,5	0,3	3,8	11,1
4	n	4	1	24	-	-	-	2	16	71	2	2	6	3	44	58
	%	0,6	0,2	6,0	-	-	-	0,4	1,8	12,2	0,2	0,4	1,0	0,5	6,5	20,1
5	n	3	2	26	-	-	-	4	17	80	3	1	7	5	24	66
	%	0,3	0,4	6,5	-	-	-	0,7	1,9	13,7	0,4	0,2	1,1	0,8	3,5	22,9
6	n	1	1	14	-	-	1	1	18	71	1	-	2	3	5	46
	%	0,2	0,2	3,5	-	-	0,2	0,2	2,0	12,2	0,1	-	0,3	0,5	0,7	16,0
7	n	3	-	15	-	-	1	1	15	47	-	1	-	3	2	26
	%	0,5	-	3,7	-	-	0,2	0,2	1,6	8,1	-	0,2	-	0,5	0,3	9,0
8	n	2	1	15	-	-	1	-	8	25	-	1	-	1	-	17
	%	0,3	0,2	3,7	-	-	0,2	-	0,9	4,3	-	0,2	-	0,2	-	5,9
9	n	-	2	6	-	-	-	-	11	21	-	-	-	-	-	8
	%	-	0,4	1,5	-	-	-	-	1,2	3,6	-	-	-	-	-	2,8
10	n	-	1	6	-	-	1	-	8	21	-	-	-	-	-	3
	%	-	0,2	1,5	-	-	0,2	-	0,9	3,6	-	-	-	-	-	1,0
11	n	-	-	7	-	-	1	-	5	21	2	-	-	-	-	4
	%	-	-	1,7	-	-	0,2	-	0,5	3,6	0,2	-	-	-	-	1,4
12	n	1	-	12	-	-	1	-	7	24	2	-	-	-	-	3
	%	0,2	-	3,0	-	-	0,2	-	0,8	4,1	0,2	-	-	-	-	1,0
13	n	2	-	10	-	-	1	-	2	20	1	-	-	-	-	4
	%	0,3	-	2,5	-	-	0,2	-	0,2	3,4	0,1	-	-	-	-	1,4
14	n	1	-	1	-	-	1	-	-	12	1	-	-	-	1	8
	%	0,2	-	0,2	-	-	0,2	-	-	2,1	0,1	-	-	-	0,1	2,8
15	n	1	-	-	-	-	-	-	2	11	2	-	-	-	1	10
	%	0,2	-	-	-	-	-	-	0,2	1,9	0,2	-	-	-	0,1	3,5
16	n	1	-	-	-	-	-	-	2	12	2	-	-	-	-	5
	%	0,2	-	-	-	-	-	-	0,2	2,1	0,2	-	-	-	-	1,7
17	n	-	-	-	-	-	-	-	2	7	-	-	-	-	-	5
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	1,2	-	-	-	-	-	1,7
18	n	-	-	-	-	-	-	-	3	5	-	-	-	-	-	6
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,9	-	-	-	-	-	2,1
19	n	2	-	-	-	-	-	-	3	10	-	-	-	-	-	5
	%	0,3	-	-	-	-	-	-	0,3	1,7	-	-	-	-	-	1,7
20	n	3	-	-	-	-	-	-	6	13	-	-	-	-	-	-
	%	0,5	-	-	-	-	-	-	0,7	2,2	-	-	-	-	-	-
21	n	1	-	-	-	-	-	-	10	12	-	-	-	-	-	-
	%	0,2	-	-	-	-	-	-	1,1	2,1	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	-	8	13	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,9	2,2	-	-	-	-	-	0,3
23	n	-	-	-	-	-	-	-	2	7	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	1,2	-	-	-	-	-	0,3
24	n	-	-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,7	-	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	2	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,7	-	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,5	-	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	-	-	2	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,5	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,3	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-

Segmentale Verteilung und Frequenz von HYPOPLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von FCdR i. p. bzw. Röntgenstrahlen

C57Bl/10 Tag XI FCdR i. p.					Stamm GHFfm Tag IX FCdR i. p.					Stamm C57Bl/6 Tag VIII Röntgenstrahlen						
Seg- ment		KoS phys	mg/kg KG		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)					KoS	Dosierung				
			10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5		7r	15r	30r	65r	130r
Tiere:		106	77	67	101	89	105	92	135	97	137	86	105	111	113	48
1	n	-	-	8	-	-	-	-	2	24	-	-	-	-	-	6
	%	-	-	2,0	-	-	-	-	0,2	4,1	-	-	-	-	-	2,1
2	n	-	-	1	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	9
	%	-	-	0,2	-	-	-	-	0,1	0,3	-	-	-	-	-	3,1
3	n	-	-	3	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	1	8
	%	-	-	0,7	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	0,1	2,8
4	n	-	-	-	-	-	-	1	1	5	-	-	-	-	-	6
	%	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	0,9	-	-	-	-	-	2,1
5	n	-	-	1	-	-	-	-	1	6	-	-	-	-	2	7
	%	-	-	0,2	-	-	-	-	0,1	1,0	-	-	-	-	0,3	2,4
6	n	-	-	-	-	-	-	-	1	16	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	2,7	-	-	-	-	-	1,0
7	n	1	-	-	-	-	1	-	2	25	-	-	-	2	1	4
	%	0,2	-	-	-	-	0,2	-	0,2	4,3	-	-	-	0,3	0,1	1,4
8	n	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	2,1	-	-	-	-	-	0,7
9	n	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	4
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-	-	-	-	-	1,4
10	n	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	-	-	-	-	-	0,7
11	n	-	-	1	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	4
	%	-	-	0,2	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	1,4
12	n	-	-	3	-	-	-	-	2	10	-	-	-	-	-	5
	%	-	-	0,7	-	-	-	-	0,2	1,7	-	-	-	-	-	1,7
13	n	-	-	4	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	1,0	-	-	-	-	-	1,7	-	-	-	-	-	0,4
14	n	1	1	1	-	-	-	-	1	10	-	-	-	-	-	10
	%	0,2	0,2	0,2	-	-	-	-	0,1	1,7	-	-	-	-	-	3,5
15	n	-	-	6	-	-	-	-	1	10	-	-	-	-	-	5
	%	-	-	1,5	-	-	-	-	0,1	1,7	-	-	-	-	-	1,7
16	n	1	-	5	-	-	-	-	3	11	1	-	-	-	-	4
	%	0,2	-	1,2	-	-	-	-	0,3	1,9	0,1	-	-	-	-	1,4
17	n	-	-	4	-	-	-	-	7	15	1	-	-	-	-	2
	%	-	-	1,0	-	-	-	-	0,8	2,6	0,1	-	-	-	-	0,7
18	n	-	-	-	-	-	-	-	2	25	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	4,3	-	-	-	-	-	1,0
19	n	-	-	1	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	0,2	-	-	-	-	-	2,7	-	-	-	-	-	0,7
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	1	1	7	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	1,2	-	-	-	-	-	0,3
22	n	-	-	-	-	-	2	-	4	4	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,3	-	0,4	0,7	-	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	2	-	6	5	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,3	-	0,7	0,9	-	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	-	1	-	5	8	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,2	-	0,5	1,4	-	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	1	11	9	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,2	1,2	1,5	-	-	0,3	-	-	-
26	n	-	-	-	-	2	2	-	3	9	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,4	0,3	-	0,3	1,5	-	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	2	-	3	7	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,3	-	0,3	1,2	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	0,2	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-

Tab. 15 f

Segmentale Verteilung und Frequenz von APLASIEN der WIRBELBOGEN
nach einmaliger Applikation von FCdR i. p. bzw. Röntgenstrahlen

C57Bl/10 Tag XI FCdR i. p.				Stamm GHFfm Tag IX FCdR i. p.						Stamm C57Bl/6 Tag VIII Röntgenstrahlen					
Seg- ment	KoS phys	mg/kg KG		KoS phys	Dosierung (mg/kg KG)					KoS	Dosierung				
		10,0	20,0		0,156	0,312	0,625	1,25	2,5		7r	15r	30r	65r	130r
Tiere:	106	77	67	101	89	105	92	135	97	137	86	105	111	113	48
1	n	-	-	10	-	-	-	-	20	-	-	-	-	2	25
	%	-	-	2,5	-	-	-	-	3,4	-	-	-	-	0,3	8,9
2	n	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	2	-	3	17
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	0,3	-	0,4	5,8
3	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	31
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	0,3	10,8
4	n	-	-	2	-	2	-	2	4	-	-	-	-	2	22
	%	-	-	0,5	-	0,4	-	0,4	0,7	-	-	-	-	0,3	7,6
5	n	-	-	-	-	-	-	1	3	2	-	-	-	1	27
	%	-	-	-	-	-	-	0,2	0,3	0,3	-	-	-	0,2	9,4
6	n	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	7
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,3	-	-	-	-	2,4
7	n	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-	5
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	1,7
8	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	n	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-
10	n	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,9	-	-	-	-	-	1,0
11	n	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-
12	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-
13	n	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	%	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4
14	n	-	-	4	-	-	-	1	2	-	2	-	-	-	4
	%	-	-	1,0	-	-	-	0,1	0,3	-	0,4	-	-	-	1,4
15	n	-	-	8	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	2,0	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	0,3
16	n	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	%	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7
17	n	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
	%	-	-	0,2	-	-	-	-	0,2	0,1	-	-	-	-	-
18	n	3	-	1	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
	%	0,5	-	0,2	-	-	-	0,1	0,3	-	-	-	-	-	-
19	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-
20	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-
23	n	-	-	-	-	-	-	1	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,1	0,5	-	-	-	-	-	-
24	n	-	-	-	-	2	-	4	2	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,3	-	0,4	0,3	-	-	-	-	-	-
25	n	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	1,2	-	-	-	-	-	-
26	n	-	-	-	-	-	-	3	5	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	0,3	0,9	-	-	-	-	-	-
27	n	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-
28	n	-	-	-	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	0,5	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-
29	n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-

Tab. 16

Prozentuale Verteilung aller an den Tagen IV - XIV
induzierten Mißbildungen bei zwei miteinander
verwandten Mäuseinzuchtstämmen

	Stamm n	C57B1/6 %	Stamm n	C57B1/10 %
WIRBELKÖRPER				
Blockbildungen	2705	50,8	2686	53,0
Dysplasien	1984	37,3	1852	36,6
Hypoplasien	182	3,4	150	3,0
Aplasien	50	0,9	30	0,6
Spaltbildungen	404	7,6	343	6,8
	<u>5325</u>	<u>100,0</u>	<u>5061</u>	<u>100,0</u>
WIRBELBOGEN				
Blockbildungen	1956	59,9	1431	52,8
Dysplasien	90	2,8	82	3,0
Hypoplasien	779	23,9	810	29,9
Aplasien	413	12,6	370	13,6
Spaltbildungen	28	0,8	18	0,7
	<u>3266</u>	<u>100,0</u>	<u>2711</u>	<u>100,0</u>
RIPPEN				
Fusionen	227	44,3	314	60,6
synostotische Brückenbildung	29	5,7	45	8,7
Dysplasien	117	22,9	45	8,7
prox. Aplasien	102	19,9	91	17,6
dist. Aplasien	22	4,3	12	2,3
totale Aplasien	15	2,9	11	2,1
	<u>512</u>	<u>100,0</u>	<u>518</u>	<u>100,0</u>

LITERATURVERZEICHNIS

- BLECHSCHMIDT, E. 1957. Die Entwicklungsbewegungen der Somiten und ihre Bedeutung für die Gliederung der Wirbelsäule. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 120, 150-172
- BRO-RASMUSSEN, F. et al. 1971. Fluorodeoxyuridine-induced malformations in mice. Acta path. microbiol. scan. Section A, 79, 55-60
- CHEONG, L. et al. 1960. Mechanisms of growth inhibition of H.Ep. # 1 cells by 5-fluorodeoxycytidine and 5-fluorodeoxyuridine. Canc. Res. 20, 1602-1607
- CHRISTOPOULOS, G. 1970. Die Entwicklung der Vaskularisation der Mauswirbelsäule im Vergleich zu derjenigen des Menschen. Dissertation aus dem Anat. Inst. der Univ. Zürich
- CLAUSSEN, U. 1971. Zur teratogenen Wirkung von 6-amino-nicotinsäureamid bei Kaninchen. Dissertation aus dem Inst. f. Human-gen. u. Anthropol. der Univ. Düsseldorf
- COHEN, S.S. et al. 1958. The mode of action of 5-fluorouracil and its derivatives. Proc. Nat. Acad. Sci.U.S., 44, 1004-1012
- DEGENHARDT, K.H. 1961. Genetik der pathologischen Varianten der Wirbelsäule, speziell auch des Status Dysrhapicus. De Genetica Medica, III
- DEGENHARDT, K.H. 1967. Mißbildungen der Wirbelsäule. In: Handbuch der Kinderheilkunde, Hrsg. Opitz u. Schmid, Springer-Verlag 6, 293-308
- DEGENHARDT, K.H. und FRÄNZ, J. 1968 a. Unterschiede teratogener Sensibilität bei zwei miteinander verwandten Mäuseinzuchtstämmen. In: Anthropologie und Humangenetik. Gustav Fischer Verlag, III, 154-175
- DEGENHARDT, K.H. et al. 1968 b. A model in comparative teratogenesis: dose response to 5-fluoro-2'deoxyctidine (FCdR, Ro 5-1090) in organogenesis of mice of strains C57Bl/6JHnFfm and C57Bl/10JFfm. Teratology 1 (3), 311-334
- DEGENHARDT, K.H. and FRÄNZ, J. 1969. Models in comparative teratogenesis. Arch. Biol. (Liège) 80, 257-298
- DEGENHARDT, K.H. et al. 1971. Dose response to 5-fluoro-2'-deoxycytidine in organogenesis of the golden hamster. Cong. Anom. 11 (2), 41-50
- EIDINOFF, M.L. et al. 1959. Growth inhibition of a human tumor cell strain by 5-fluorocytidine and 5-fluoro-2'deoxyctidine: reversal studies. Canc. Res., 19, 638-642

- EMMERICH, W. 1971. Kopfmißbildungen induziert durch Röntgenstrahlen und 5-Fluor-2'deoxycytidin (FCdR) bei Mäuseinzuchtstämmen C57Bl/6Ffm. Eine vergleichende Untersuchung unter Berücksichtigung von Dosis-Wirkungsbeziehungen. Dissertation aus dem Inst. f. Humangen. der Univ. Frankfurt
- FAVE, A. 1964. Les embryopathies provoquées chez les Mammifères. *Revue générale de pharmacologie. Thérapie*, XIX, 43-164
- FRÄNZ, J. and DEGENHARDT, K.H. 1969. A model in comparative teratogenesis. II. Response to 5-fluoro-2'deoxyctidine at successive stages in organogenesis of mice of strains C57Bl/6JHanFfm and C57Bl/10JFfm-+ld. *Teratology* 2 (4), 345-359
- FUHRMANN, W. 1974. Genetische Aspekte des Mißbildungsproblems. In: *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, Bd. IX, Erbgefüge. Springer Verlag, Heidelberg, 523-580
- GEARHART, J.D. and MINTZ, B. 1971. Single-somite and single-myotome multiclonal development in the mouse. *Amer. Zool.*, in press.
- GEARHART, J.D. and MINTZ, B. 1972. Clonal origin of somites and their muscle derivatives: evidence from allophenic mice. *Developmental Biology* 29, 27-37
- GOERTTLER, K. 1964. Der pränatale Organismus als reagierendes Subjekt. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Med. Wiss.*, 20 (4-6), 336-359
- GREEN, E.L. 1962. Quantitative genetics of skeletal variations in the mouse. II. Crosses between four inbred strains (C3H, DBA, C57Bl, BALB/c). *Genetics* 47 (8), 1085-1096
- GROTHE, W. 1969. Mißbildungen des Rumpfskeletts nach mütterlichem Blutverlust bei Kaninchen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 128, 66-74
- GROTHE, W. 1972. Experimentelle Auslösung und Verhütung von Mißbildungen bei Kaninchen. *Z. Morph. Anthropol.* 63 (3), 261-305
- HÄSSNER, C. 1972. Histomorphologische Analyse der durch 5-Fluor-2'deoxyctidine (FCdR) in der frühen Organogenese induzierter Störungen bei Embryonen der Maus. Dissertation aus dem Inst. f. Humangen. der Univ. Frankfurt
- HARBERS, E. et al. 1959. Studies on fluorinated pyrimidines. *J. Biol. Chem.*, 234, 1255-1262
- HINTZSCHE, E. 1928. Untersuchungen an Stützgeweben. II. Über Knochenbildungsfaktoren, insbesondere über den Anteil der Blutgefäße an der Ossifikation. *Z. Mikr.-Anat. Forsch.* 14, 373-440

- HIPPEL, E. von, PAGENSTECHER, H.E. 1907. Über den Einfluß des Cholins und der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der Gravidität. Münch. Med. Wchsch. 54, 452-456
- INGALLS, T.H. and CURLEY, F.J. 1957. Principles governing the genesis of congenital malformations induced in mice by hypoxia. New England J. of Med. 257, 1121-1127
- KLEIN OBBINK, H.J. and DALDERUP, L.M. 1964. Effects of thalidomide on the skeleton of the rat foetus. Exper. 20, 283
- KOCHER, W. 1970. Die Wirkungsmuster des Triäthylenmelamin (TEM) und ihre Behandlungsphasen-Spezifität während der Organogenese des Hühnerkeimes. II. Veränderungen des knorpeligen Primordialskelettes der Extremitäten und des Rumpfes. Wilhelm Roux' Archiv 165, 53-86
- MINTZ, B. 1974. Gene control of mammalian differentiation. Annual Review of Genetics 8, 411-470
- MOORE, W.J. and MINTZ, B. 1972. Clonal model of vertebral column and skull development derived from genetically mosaic skeletons in allophenic mice. Develop. Biol. 27 (1), 55-70
- MURAKAMI, U. and KAMEYAMA, Y. 1963. Vertebral malformation in the mouse foetus caused by maternal hypoxia during early stages of pregnancy. J. Embryol. exp. Morph. 11 (1), 107-118
- OHMORI, K. 1970. Über die Verschiebungen der Wirbelsäulengrenzen, induziert durch Röntgenstrahlen und 5-Fluor-2'deoxy-cytidin (FCdR) bei Mäuseinzuchtstämmen. Wilhelm Roux' Archiv 166, 124-135
- OHMORI, K. 1972. Teratogenic effects of 5-fluoro-2'deoxyuridine in pregnant mice. Teratology 5 (1), 71-80
- OHMORI, K. 1967. Changes in incidence of the manifestation of anatomical variations of the vertebral in the mouse foetus caused by X-radiation or maternal hypervitaminosis-a. Cong. Anom., 7, 219-238
- RUGH, R. 1963. The impact of ionizing radiations on the embryo and foetus. Am. J. of Roentgenology, Radiumtherapy and Nuclear Medicine 89, 182-190
- RUSSELL, L.B. 1954. The effects of radiation on mammalian prenatal development. In: Hollaender, A. (Ed.), Radiation biology, Vol. 1, 861-918, New York, Mebraw-Hill.
- RUSSELL, L.B. 1956. X-ray induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns. II. Abnormalities of the vertebral column and thorax. J. Exp. Zool. 131 (3), 329-396
- SASAKI, H. and OHMORI, K. 1973. The influence of single or fractionated doses of 5-fluoro-2'deoxycytidine teratogenicity in mice. Teratology 8, 191-194

- SEARLE, A.G. 1954 a. Genetical studies of the skeleton of the mouse. IX. Causes of skeletal variation within pure lines. J. Genetics, 68-102
- SEARLE, A.G. 1954 b. Genetical studies of the skeleton of the mouse. X. Rarer variants in the A and C57Bl pure lines. J. Genetics, 103-110
- SCHINZ, H.R. und TOENDURY, G. 1942. Zur Entwicklung der menschlichen Wirbelsäule. Die Frühossifikation der Wirbelsäule. Fortsch. a. d. Geb. d. Röntg. Str. 66, 253-289
- SCHNEIDER, G. 1972. Zur Systematik induzierter Gliedmaßenfehlbildungen bei Mäusen. Dissertation aus dem Institut für Humangenetik der Univ. Frankfurt
- SENSENIQ, E.C. 1943. The origin of the vertebral column in the deer-mouse, *Peromyscus maniculatus rufinus*. Anat. Rec. 86, 123-141
- SENSENIQ, E.C. 1949. The early development of the human vertebral column. Carnegie Inst. Contrib. Embryol. 33, 23-41
- STERNBERG, J. 1973. Radiation and pregnancy. C. M. A. Journal 109, 51-57
- THEILER, K. 1967. Metameriestörungen und ihre Konsequenzen im Säugetierexperiment. Z. Anat. u. Entw.-Gesch. 126, 31-42
- TOENDURY, G. 1958. Entwicklungsgeschichte und Fehlbildungen der Wirbelsäule. Hippokrates-Verlag, Stuttgart.
- WELLMANN, E. 1971. Veränderungen am Zentralnervensystem und innerhalb seines Hüllraums nach Röntgenbestrahlung von Mäuseembryonen am 8. Gestationstag. Dissertation aus dem Inst. für Hirnforschung der Univ. Tübingen
- YAMAMURA, H. 1969. Individuelle Unterschiede des Entwicklungsstandes bei Embryonen der Maus (C57Bl) in der frühen Phase der Organogenese. Wilhelm Roux' Archiv 162, 218-242
- ZÜNKELER, K.G. 1963. Über die Variationen der Wirbelsäule. Vergleichende Betrachtung bei Mensch und Tier. Z. menschl. Vererb. u. Konstitutionslehre 36, 431-468

Herrn Prof. Dr. med. K.-H. DEGENHARDT danke ich für die Überlassung des Themas, des umfangreichen Materials und die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut. Herrn Prof. Dr. rer. nat. J. KLEINEBRECHT danke ich für wertvolle Anregungen und Hinweise sowie seine freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Hartmut Bosse

Heerburg 7
3256 Coppenbrügge 1

LEBENS LAUF

Am 26.9.1947 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Helmut Bosse und seiner Ehefrau Maria in Alversdorf/Krs. Helmstedt geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule, anschließend bis 1966 das Gymnasium in Schöningen, wo ich auch die Reifeprüfung bestand.

Im Oktober 1966 begann ich mein Medizin-Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Hier legte ich 1967 mein Vorphysikum, 1970 mein Physikum und im Juli 1973 mein Staatsexamen ab.

Anschließend war ich als Medizinalassistent im Bethanien-Krankenhaus und im Institut für Humangenetik der Universität Frankfurt beschäftigt. Im Oktober 1974 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Von Oktober bis Dezember 1974 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent im oben genannten Institut für Humangenetik. Danach war ich als Assistent auf der Inneren Abteilung des St. Elisabethen-Krankenhauses in Frankfurt beschäftigt.

Meinen Grundwehrdienst leistete ich von Oktober 1975 bis Dezember 1976 als Stabsarzt in Ahrbergen ab.

Von Januar bis Juli 1977 war ich als Assistent in einer Allgemeinpraxis in Coppenbrügge tätig. Hier eröffnete ich auch im Februar 1978 eine eigene Praxis.

Seit 1972 bin ich verheiratet. Aus dieser Ehe gingen drei Töchter hervor.

Coppenbrügge, den 1. Juli 1980

Hartmut Bosse

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

ACHSENSKELETTMISSBILDUNGEN INDUZIERT DURCH
5-FLUOR-2'-DESOXYCYTIDIN (FCdR) UND RÖNTGEN-
STRAHLEN BEI DEN MÄUSEINZUCHTSTÄMMEN C57Bl/6JHanFfm,
C57Bl/10JFfm UND BEIM GOLDHAMSTERSTAMM GHFfm

im Institut für Humangenetik der Universität Frankfurt unter Leitung von Prof. Dr. rer. nat. J. KLEINEBRECHT ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Coppenbrügge, den 1. Juli 1980

